

7. ÖSSZETFOGLALÁS

7.1. A NA ACh felszabadulást gátló hatása, a jelenség klinikai jelentősége. A preszinaptikus gátlás fiziológiai jelentősége

Kísérleteinkkel neurokémiai bizonyítékokat szolgáltatottunk arra vonatkozóan, hogy az egyik transzmitter úgy gátolja illetőleg csökkenti a másik hatását, hogy gátolja illetőleg csökkenti annak felszabadulását. Bebizonyítottuk, hogy a vegetatív illetőleg a központi idegrendszer területén a noradrenalin gátolni tudja az acetilkolin felszabadulását. A preszinaptikus gátlás véleményünk szerint egy nagyon gazdaságos formája a kémiai ingerület átvitel modulálásának.

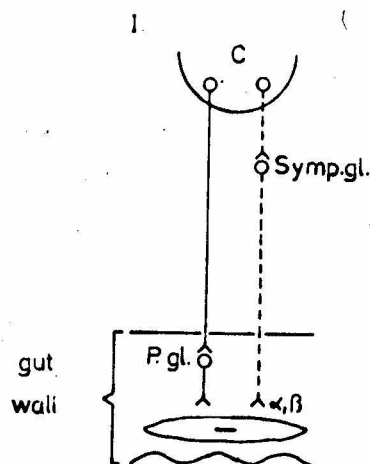
A gasztrointesztinális traktus területén a vegetatív idegrendszer két alapvető transzmitterének a noradrenalinnak és az acetilkolinnak az egymással ellentétel hatását eddig úgy magyarázták, főleg Bülbring és iskolájának /lásd FURNESS és COSTA, 1974/ kutatási eredményeinek a hatására, hogy azok az effektor, a simaizom sejten vetélkednek egymással /62. ábra/. Az ACh depolarizál és kontrakciót okoz, a NA hiperpolarizál és relaxációt okoz. A simaizom sejt aktuális állapota a külső transzmitter anyag effektor sejten kifejtett hatásának az eredményeként fogható fel /62. ábra/.

Kísérleti eredményeink ezt a felfogást cáfolják és érdekes, hogy tulajdonképpen LORD LISTER /1858/ több, mint száz éves elképzeléseinek adnak hitelt és szolgáltatnak direkt neurokémiai

bizonyítékokat, "The inhibitory influence does not operate directly on the muscular tissue, but on the nervous apparatus by which its contractions are, under ordinary circumstances, elicited" fejtette ki elgondolását 1858-ban.

62. ábra

A szimpatikus és paraszimpatikus idegrendszer hatása az effektor sejtre. Klasszikus elképzelés. A NA α és β receptoron keresztül fejtí ki az ACh hatását antagónizáló effektusát.



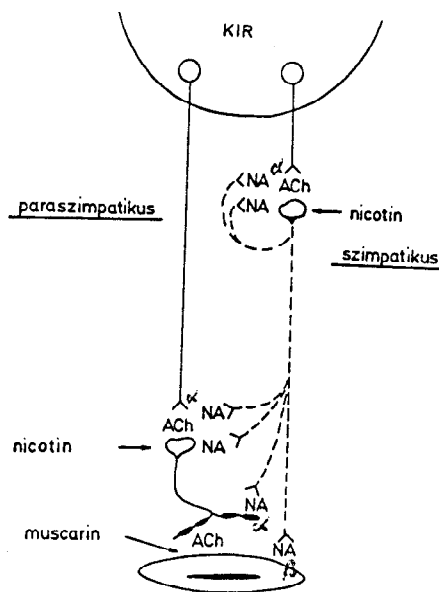
A noradrenalin gátolni képes az acetilkolin felszabadulását a paraszimpatikus végkészülékből és ez a hatás α -receptorokon keresztül érvényesül. Ezeket az adatokat később /KOSTERLITZ és mtsai, 1970; KASIC 1971/ megerősítették. Sőt TACCA és mtsai, /1970/ human Auerbach plexusban is hasonló interakciót találtak noradrenalin és acetilkolin között. Kimutattuk továbbá, hogy a nyúl jejunum szimpatikus idegének ingerlése csökkenti az acetilkolin felszabadulást /VIZI E.S. és KNOLL J.: J.Pharm. Pharmac. 23, 916-925, 1971/ anélkül, hogy befolyásolná a poszt-szinaptikus membrán érzékenységét ACh iránt. A szimpatikus ingerlés gátló hatása egyébként α -receptor bénítóval felfüggeszthető volt. Mivel az endogén eredetű NA is képes volt az ACh felszabadulás csökkentésére, így fiziológias jelentőségűnek tekinthető a NA-nak, a szimpatikus idegrendszer transzmitteré-

nek preszinaptikus gátló hatása a paraszimpatikus neurokémiai transzmisszióra, az ACh felszabadulására /64. ábra/.

Ezen koncepció alapján például a paralyticus ileus, legalábbis részben, úgy magyarázható, hogy a fokozott szimpatikus kiülés fokozott NA felszabadulást okoz és az Auerbach plexus α -receptorainak izgatásával az ACh felszabadulás gátlását, ezáltal a bélmotilitás csökkenését okozza. A klinikai gyakorlatban először PETRI és mtsai /1971/, vezették be az alfa-receptor bénító hatással is rendelkező fenotiazinokat az ileus kezelésére.

63. ábra

A kolinerg transzmisszió preszinaptikus modulációja NA-al a vegetatív idegrendszer területén. NA gátolja az ACh felszabadulását α -receptor izgatásán keresztül.

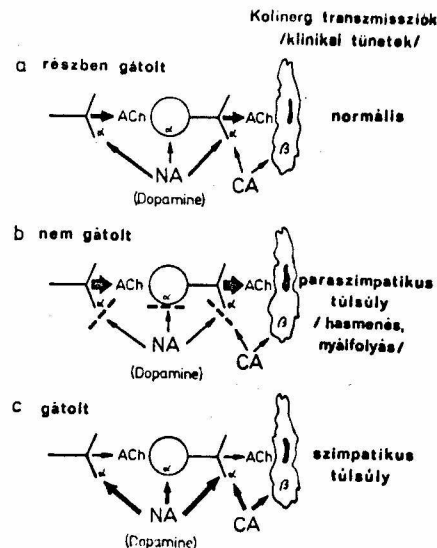


A noradrenerg idegrendszer állandó gátló hatása, mint egy "fék" érvényesül a kolinerg transzmisszió /63. ábra/. Az α -receptoron keresztül érvényesülő gátlás felfüggesztése fokozott transzmitter /ACh/ felszabaduláshoz vezet. Klinikailag

ez a gasztrointesztinális traktus területén fokozott bélműködéssel jelentkezik. Ez a jelenség érvényesül a gasztroin-

64. ábra

Szimpatikus idegrend-
szer állandó moduláló,
"fék" hatása a kolinerg
transzmisszióra



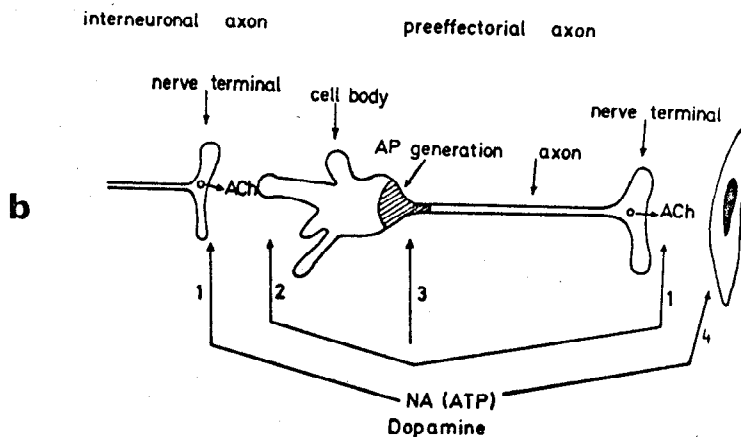
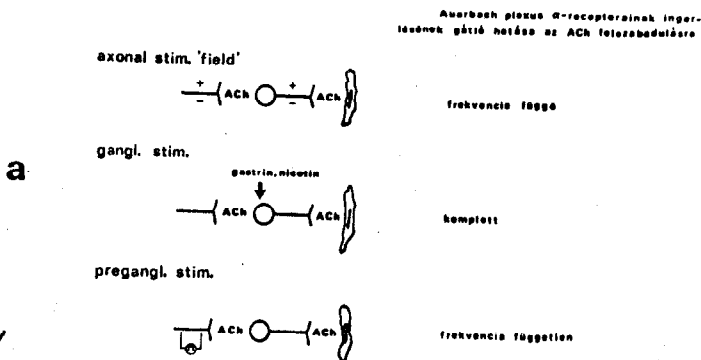
tesztinális traktus szimpatikus innervációjának csökkentésénél /reserpin, α -gátlók; phentolamin, Trisedyl/. Fokozott szimpatikus innervációnál az ACh felszabadulás csökken /műtét alatt/, stressben, és a bélmozgás teljesen gátlódik.

Felmerül a kérdés, hogy hol van a NA-nak a hatása. Mivel a NA az axonális ingerlés hatását /64.a ábra/ is gátolja így a pre-szinaptikus végkészüléken való hatását bizonyítottaknak vehetjük.

Hatása frekvencia függetlenné válik, tehát nagy frekvenciával való ingerlésnél is érvényesül, ha preganglionárisan ingerlünk és a posztganglionáris végkészülékből felszabaduló ACh hatását mérjük /65. ábra/. Ez az adat arra utal, hogy a NA posztszinaptikus membránt is befolyásolja / 65. ábra/. Valószínűleg az AP generalizálódását gátolja /64. ábra/. Ez a hatás a NA membrán ATPáz izgató hatásával van valószínűleg összefüggésben. Amikor a simaizom $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -aktiválta ATPáz enzimje /Na-pumpa/ aktiválva volt, kísérleteinkben az ACh irányított érzékenység csökkenését észleltük. Ez az adat arra utal, hogy a Na-pumpa nemcsak pre- hanem posztszinaptikusan is befolyásolja a neurokémiai transzmissziót

65. ábra

NA gátló hatásának frekvencia függősége /a/ és hatásának helye /b/.



Az Auerbach plexus kolinerg transzmissziójának gátlásában a dopamin 60-szor gyengébb hatásnak bizonyult, mint az NA. DUN és NISHI /1974/ elektrofiziológiailag igazolta, hogy dopamin gátolja a neuronok kiváltott potenciáljait. HIRST és SILINSKY /1975/ az iontoforetikusan adott NA és dopamin hatását az Auerbach plexus gátló szinaptikus potenciáljában hasonlónak találták és a dopamin vagy más katecholamin gátló szerepét valószínűsítették az Auerbach plexusban.

NA és az A preszinaptikus gátló hatását elektrofiziológiailag is megerősítették /NISHI és NORTH, 1973; HIRST és McKIRDY, 1974 a,b./. Ezek az adatok is megerősítik elképzelésünket, hogy az Auerbach plexus területén a NA a gátló transzmitter és ez a hatása főleg preszinaptikusan érvényesül.

Az Auerbach' plexusban a NA mellett az adenin nukleotidok is moduláló transzmitter funkciót játszhatnak /65. ábra/. Az az észlelésünk, hogy gátolják az ACh felszabadulását egy új értelmezést adnak BURNSTOCK /1972/ elképzelésének, aki a purinerg rostból származó adenin nukleotidok posztzinaptikus hatását tételezi fel. TOMITA és WATANABE /1973/ sucrose-gap módszerrel megerősítették BURNSTOCK elképzelését. Kísérleteink alapján viszont nagyon valószínű, hogy az adenin nukleotidoknak posztzinaptikus hatása mellett van egy preszinaptikus gátló hatása is.

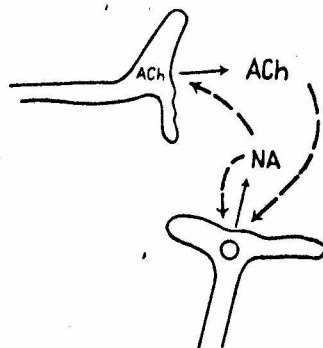
Fiatalkorú Hirschsprung kórban szenvedő betegekből nyert izolált colon preparátum funkcióját tanulmányozva azt találtuk, hogy valószínűleg egy nem-kolinerg, nem-adrenerg transzmisszióju gátló ideg hiánya is szerepet játszik a kórkép kiváltásában. Ez a feltételezés még direkt igazolást igényel. Feltételezésünket arra alapozzuk, hogy a bélszakaszból fokozottabb ACh felszabadulás mellett, ingerlésre a normális vagy dilatált szakaszra jellemző relaxáció, amely mindig az atropin érzékeny kontrakciót követi, nem jelentkezik. Egyébként FRIGO és mtsai /1973/ is fokozottabb ACh felszabadulást észleltek. A spazmus oka a fokozottabb ACh felszabadulás mellett a simaizom sejtek fokozottabb ACh érzékenysége is lehet: kísérleteinkben a spasztikus rész kb. 10-szer érzékenyebb volt ACh iránt, mint a dilatált szakasz. FRIGO és mtsai /1973/ ugyanakkor nem találtak különbséget a két szakasz között. Érdekesség az, hogy a spasztikus szakasz noradrenerg beidegzése is fokozottabb /BENNETT és mtsai, 1968/, ami egy kompenzatorikus védekező mechanizmusként is felfogható. Azonban mivel ezen a szakaszon a ganglion sejtek teljesen hiányoznak, a NA preszinaptikus gátló hatása érvényesül a ganglion sejtre illetőleg az axon hillockra - azok hiánya miatt - hatást kifejteni nem tud. Feltételezésünk szerint a gátló ideg purinerg lehet. Az adenin nukleotid hiánya fokozottabb kolinerg transzmissziót eredményezhet. Ez az elképzelésünk egyelőre nem tekinthető igazoltnak, mivel nincs bizonyítékunk arra vonatkozóan, hogy az endogén eredetű adenin

nukleotida fel tud-e szabadulni és ha igen, a kolinerg végkészülék körül elég magas koncentrációt tud-e elérni, hogy gátolja az ACh felszabadulást. KUCHII, MIYAHARA és SHIBATA /1973/ kísérleti adatai egyenesen cáfolják elképzelésünk fiziológiai jelentőségét, mivel azt tapasztalták, hogy 15 napig hidegben tartott tengeri malac taenia coli preparátumban még mindig van ^3H -adenozin felvétel és felszabadulás, ami nem idegi eredetre utal. Kísérleteikben az észlelt relaxáció mindig ^3H -noradrenalin felszabadulással együtt történt, ami a NA gátló szerepét bizonyítja. Hirschsprung kóros betegnél a relaxáció hiányát nem a noradrenerg rostok beidegzés hiánya okozza, mivel kimutatták, hogy az egyenesen fokozott. Elektronmikroszkópos vizsgálatainkban is /VIZI, ZSÉLI, FEHÉR, nem közölt adat/ a spasztikus szakaszban nagyobb mennyiségben találtunk NA-t tartalmazó vezikulákat.

A Hirschsprung kórban szenvedő beteg colon-Auerbach plexus preparátumával végzett kísérleteink kapcsán egy nagyon érdekes probléma merült fel. Ezen a szakaszon az Auerbach plexus neuronjai aganglionárisak. Tartós ingerlésre mégis ACh felszabadulást és ACh szintézist észleltünk. Kérdés: perikarion nem szükséges a végkészülék szintézis végző képességének fenntartásához? Kolinacetilázt honnan kap a végkészülék? Ezek olyan kérdések, amelyek megválaszolása választ adhat a végkészülék integritásának megmagyarázására.

66. ábra

A kolinerg és noradrenerg ideg kölcsönhatása. Szaggatott vonallal a transzmitter felszabadulásának gátlását jelöltük.



NA gátolja az ACh /VIZI, 1968/, ACh gátolja a NA /LINDMAR és mtsai, 1968/, NA gátolja saját /STARKE, 1972/ felszabadulását. A NA preszinaptikus hatásához feltételezésünk szerint nem szükséges axo-axonális szinapszis. A NA egy lassan inaktíváló transzmitter, ebben az esetben gátló modulátor, és hatásának helyét diffúzióval éri el.

---> felszabadulás gátlása (preszinaptikus gátlás)

Kimutattuk továbbá, hogy a gastrointesztinális motilitás szabályozásában a gastrointesztinális hormonok /gasztrin, cholecystokinin/ indirekte vesznek részt: az Auerbach plexus ganglionsejtjeit izgatják és következményes ACh felszabadulást okoznak. A gastrointesztinális hormonoknak ez a hatása az Auerbach plexus alfa-receptorainak izgatásával teljesen meggátlható. A szimpatikus ideg ingerlése szintén gátolta a gasztrin és cholecystokinin bélmotilitást fokozó hatását /VIZI, E.S., BERTACCINI, G., IMPICCIATORE, M., és KNOLL, J.: Gastroenterology, 61, 268-277, 1973/.

MUSCHOLL és mtsai, /LINDMAR és mtsai, Br.J.Pharmac. 32 280-294, 1968/ kimutatták, hogy az ACh, valamint a paraszimpatikus ideg

ingerlése is gátolni tudja a NA felszabadulását. Így az általunk leírt jelenséggel, tehát, hogy a NA gátolja az ACh felszabadulást, egy sajátos kölcsönhatás van a kétféle idegrendszer között /66. ábra/: a transzmitterek preszinaptikusan gátolják egymás felszabadulását.

Ehhez a kétoldalu modulációhoz kapcsolódik az a jelenség is, hogy a NA saját felszabadulását is gátolni képes α -receptoron keresztül /STARKE, 1971; 1972; FARNEBO és HMABERGER, 1971; KIRPEKAR és PUIG, 1971; LANGER és mtsai, 1971/. A 66. ábra mutatja vázlatosan a kolinerg-adrenerg idegrendszer kapcsolatát.

A neurokémiai transzmisszióknak ez a preszinaptikus modulálása lényegesen gazdaságosabb, mint ahogy azt eddig hittük, amikor az effektor sejteken való ellentétes hatással magyaráztuk a vegetatív idegrendszer területén a kétféle transzmitter anyag ellentétes hatását.

Érdekes, hogy valamennyi preszinaptikus gátlás α -receptoron keresztül érvényesül és a gátlás mértéke frekvencia és shock-szám függő.

A kérdés jelentőségét bizonyítja, hogy ROCHETTE és BRALET /1975/ kimutatták, hogy az α -receptor izgató clonidine gátolja az 5-HT "turnover"-jét, csökkenti a 5-hidroxyindolecetsav ürülést, ami a felszabadulás gátlásának a jele. Ez azt jelenti, hogy a neurokémiai ingerület átvitel preszinaptikus és valószínűleg az axon hillock táján érvényesülő modulációja általános jelenség.

További kísérleteinkben igazoltuk, hogy a központi idegrendszer területén a NA és/vagy a dopamin játszhat ilyen modulatív szerepet.

Ezt bizonyítaná az az észlelésünk, hogy az α -receptor izgatása csökkenti az ouabainnal kiváltott ACh felszabadulását patkány agy kéregben. Noradrenerg rostok szelektív roncsolása fokozza az ACh felszabadulását, ami azt jelenti, hogy a központi idegrendszer területén is a kolinerg transzmisszió állandó "fékezés" alatt áll, modulálva van.

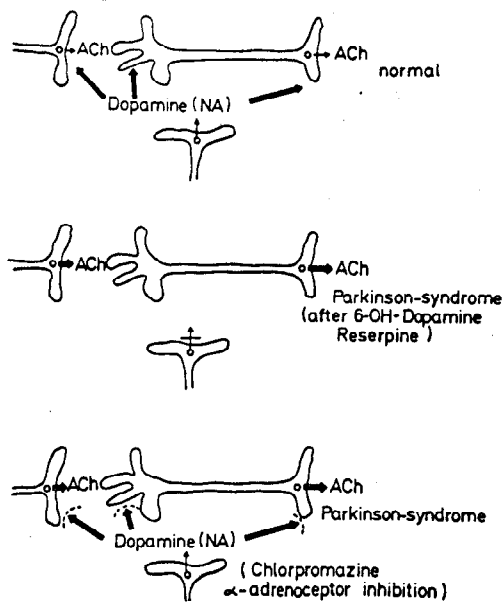
Felvetettük annak a lehetőségét is, hogy adenin nukleotidok is modulálják a kolinerg transzmissziót. A vegetatív idegrendszer területén ez nagyon valószínűnek látszik, de a központi idegrendszerben még további bizonyítékokkal kell ezt az elképzelést igazolni. Mindenesetre PHILLIS és KOSTOPOULOS /1976/ feltételezi, hogy az adenzin transzmitter szerepet tölt be az agykéregben.

Kísérleteinkben azt találtuk, hogy a dopamin csökkenti az ACh felszabadulását a bazális ganglion preparátumból. Mivel az in vivo 6-OH Dopamin előkezelés in vitro ACh felszabadulás szignifikáns fokozódásához vezetett, így könnyen elképzelhető, hogy a dopaminerg rostok, amelyek a substantia nigrából indulnak el és a corpus striatumban végződnek, ott modulálják a kolinerg neurokémiai transzmissziót. Véleményünk szerint a dopaminnek ez az állandó gátló - moduláló hatása a corpus striatum kolinerg neuronjaira biztosítja az extrapiramidális rendszer normális funkcióját. Ennek a sajátos

egyensúlyi állapotnak a megbomlás vezet Parkinson kórhoz /BARBEAU, 1968/. EHRINGER és HORNYKIEWITZ /1960/ azt találta, hogy a dopamin tartalom lecsökken elhunyt Parkinsonos betegek neostriatumában. A klinikai megfigyelések szerint az L-dopa kezelés /BARBEAU, 1968; BIRKMAYER és HORNYKIEWITZ, 1961/, vagy a kolinerg transzmisszió gátlása atropinnal az extrapiramidális rendszer megbetegedésének javulásához vezet. TRABUCCHI /1975/ kimutatta, hogy az L-DOPA, tehát a dopamin prekursora gátolja a corpus striatumban az ACh turnoverjét. A turnover gátlás felfogható úgy is, hogy az ACh felszabadulás volt gátolva, hiszen az ACh szintézise függ a felszabadulás mértékétől /PATON, VIZI és ZAR, 1970/.

67. ábra

Az extrapyramidális rendszer kolinerg transzmissziójának modulálása dopaminnal, illetőleg NA-al.



A 67. ábra mutatja sémásan elképzelésünket, hogy a substantia nigra pars compactájából származó dopamint tartalmazó nigro-striatum rostok hogyan befolyásolják a nucleus caudatusban helyet foglaló kolinerg transzmissziót. Véleményünk szerint

Parkinson syndromához vezet a dopaminerg - cholinerg idegrendszer egyensúlyának megváltozása: a dopamin felszabadulás csökkentése /rezerpin, vagy 6-OH-dopamin előkezelés, vagy a dopamin hatásának antagonizálása receptoriális szinten /klórpromazin, haloperidol, chlozapine/ fokozott ACh felszabaduláshoz /STADLER et al.1973/, fokozott kolinerg transzmisszióhoz vezet. Kísérleti feltételeink mellett a 6-OH-dopmain előkezelés szignifikánsan emelte a bazális ganglionokból az ACh felszabadulást, ami arra utal, hogy az ACh felszabadulás egy állandó jellegű dopaminerg kontroll alatt áll. McLENNAN és YORK /1966/ elektrofiziológiai kísérletei is alátámasztják ezt az elképzelésünket. Kimutatták, hogy a nucleus caudatus elektromos ingerlésére kapott válaszok gátolhatók a substantia nigra ingerlésével, továbbá dopamin /McLENNAN és YORK, 1966/ gátolja a nucleus caudatus elektromos ingerlésre adott válaszát. Bulbokapnin, ami gátolja a központi idegrendszer dopaminerg receptorait /ERST, 1965/, állaton experimentális katatóniát /DeJONG, 1945/, emberen extrapyramidális tüneteket okoz. Extrapyramidális syndromában tehát a dopaminerg moduláció nem érvényesül és a nucleus caudatus kolinerg rostjaiban a fokozottabb ACh felszabadulás következtében fokozódik a kifutó impulzáció száma.

Az elmúlt évek legjelentősebb előrelépését a Parkinson-kór terápiájában a Deprenyl megjelenése és alkalmazása jelentette /BIRKMAYER és RIEDERER, 1976/. A Deprenyl-t Knoll fedezte

fel 1964-ben. Segítségével igazolták /KNOLL és MAGYAR, 1972; KNOLL, 1976/, hogy a monoaminoxidáz /MAO/ nem homogén, hanem A, serotonint bontó és B, phenyleethylamint bontó enzimből áll. Deprenyl a B enzim szelektív gátlója /KNOLL és MAGYAR, 1972; KNOLL, 1976/. Mivel a dopamin mind a két enzimnek jó szubsztrátja /NEFF és FUENTES, 1976/, így teljesen logikusnak tűnik, hogy klinikailag a deprenyl l-DOPA-val kombinálva igen hatékony Parkinson-kórban, főleg az akinesziát javítja. A kérdést megzavarja SHARMAN /1976/ és MAITRE /1976/ észlelése, hogy a dopamint főleg az A enzim bontja és nem a B. KNOLL /1976/ dolgozatában ezzel kapcsolatban egy nagyon érdekes lehetőségre mutatott rá: lehetséges, hogy a phenyleethylamin per se játszik szerepet a Parkinson-kór etiológiájában, fokozná a NA vagy a dopamin felszabadulását, így elképzelhető, hogy feniletilamin rostok degenerációja okozza legalább is részben az extrapiramidális rendszer zavarát. Mivel kimutattuk, hogy a NA illetőleg a dopamin modulátor szerepet játszik preszinaptikusan gátolva az ACh felszabadulását a corpus striátum területén gátolva kolinerg transzmissziót, könnyen elképzelhető, hogy a feniletilamin hasonló vagy kizárólagos szerepet játszik e kórkép létrehozásában.

7.2. A membrán ATPáz szerepe a transzmitter felszabadulásban és a neurokémiai transzmisszió modulálásában

A transzmitter felszabadulás elfogadott elméletei nem adnak magyarázatot arra vonatkozóan, hogy hogyan jut át a végkészülékben lévő mediátor a preszinaptikus membránon. Arra sincs bizonyíték, hogy hol és hogyan fejt ki a kalcium a hatását, melynek révén a mediátor anyag a szinaptikus részbe kerül. A vezikula elmélet arra sem ad választ, hogy a vezikula hogyan kerül olyan kontaktusba a preszinaptikus membránnal, hogy azon keresztül kiüríthesse tartalmát.

Kimutattuk, hogy a tengeri malac ileum hosszanti simaizom-Auerbach plexus preparátumából olyan kísérleti körülmények, amelyek a Na^+ - K^+ -aktiválta ATPáz gátlásához vezetnek, ACh-t szabadítanak fel. Így az ouabain, a Na^+ vagy a K^+ megvonása az oldatból, a p-OH-merkuri-benzoészav szignifikánsan növeli az ACh felszabadulását. Hasonló hatást észleltünk patkány agykéreg szeletein is. POULSEN /1974/ megerősítve adatainkat szintén kimutatta, hogy ouabain ACh-t szabadít fel. Megfigyeltük, hogy ouabain, amely a membrán ATPáz specifikus gátlója /1. SKOU, 1960/ kalciummentes körülmények között is fokozza az ACh felszabadulást /VIZI, 1972/. Ez arra utal, hogy ha a membrán ATPáz egyszer már gátolva van, akkor az ACh felszabaduláshoz nem kell kalcium. Mivel azonban a kalcium a Na^+ - K^+ -aktiválta ATPáznak az egyik legerősebb gátlója /SOMOGYI, 1964; SOMOGYI és VINCZE, 1962; SKOU, 1965/.

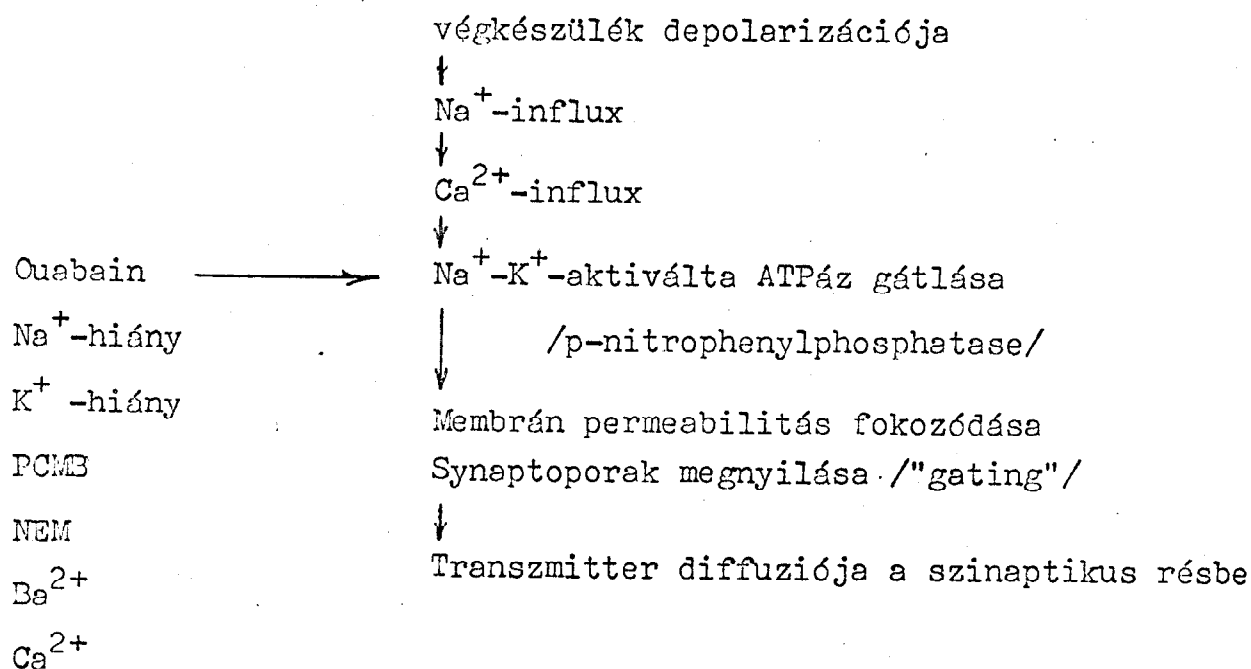
feltételezzük, hogy fiziológias körülmények között az AP hatására belépő kalcium a membránon át haladva átmenetileg gátolja a membrán ATPáz, az áteresztővé válik, és a citoplazmából, vagy a vezikulából a transzmitter ki tud ürülni. Az intermittálva belépő kalcium és a membrán ATPáz rövid időszakra létrejövő gátlása lehetővé teszi, hogy a membrán maga "kapuzó" funkciót töltsön be és a transzmitter felszabadulás quantális jellegét biztosítsa.

Megállapítottuk, hogy emberi agykéreg szeletből ACh szabadul fel és jelentős szintézis folyik. Miután az ACh-eszteráz enzim jelen van /FÖLDES és mtsai, 1962/ így az emberi agyszövetben is megvannak a kolinerg transzmisszió alapvető elemei. A membrán ATPáz gátlása itt is fokozza az ACh felszabadulását, és a külső K^+ koncentráció emelése fokozza az ACh felszabadulást. Mivel SZIN és SAMORAJSKI /1975/ emberi agykéregben is jelentős membrán ATPáz aktivitást észlelt, így könnyen elképzelhető, hogy a humán speciesen is igaz feltételezésünk.

Bizonyítást nyert, hogy a membrán ATPáz aktivitásának fokozása az ACh felszabadulás csökkenéséhez vezet. Így lenne magyarázható a Mg^{2+} -nak és a NA-nak - amelyek a membrán ATPáznak erős izgatói - /SCHÄFER és mtsai, 1972; YOSHIMURA, 1973; GODFRAIND és mtsai, 1974; GILBERT és mtsai, 1975; LOGAN és O'DOROVAN, 1975/ ACh felszabadulást gátló hatása. Ugyancsak ezzel a mechanizmussal lehet magyarázni, hogy az ingerlő frekvencia növelésével csökken a felszabaduló ACh egy ingerre

jutó mennyisége, mivel az ingerlés hatására fokozódik az intracelluláris Na^+ koncentrációja és ennek eredményeképpen fokozódik az ATPáz aktivitása.

A preszinaptikus bazális membrán $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -aktiválta ATPáz enzimje modulatív szerepet játszik a transzmitter felszabadulásában. Fontos szerepét és szelektivitását a preszinaptikus membrán permeabilitásának változásában alátámasztja az a tény is, hogy pl. a nem idegszövetben tárolt hisztamin felszabadulását nem fokozza /VIZI 1975a/. A jelenség fontosságát igazolja, hogy kimutatták, hogy az enzim rendszer gátlása esetén a noradrenalin felszabadulása is fokozódik lép idegből /GARCIA és KIRPEKAR, 1974/, vas deferensből /VIZI, 1975 a/ és mellékvese velőállományból /LASTOWECKA és TRIFARO, 1974/. Miután ez a fokozott felszabadulás akkor is mérhető, amikor Ca^{2+} nincs az inkubáló oldatban, de az enzim ouabainnal gátolva van /VIZI, 1975 a/, így feltehetően az enzim gátlása per se tehető felelőssé a fokozott NA felszabadulásért. Így elképzelhető, hogy a bazális membránban elhelyezkedő $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -aktiválta ATPáz fontos szerepet játszik a preszinaptikus membrán permeabilitás változásának regulálásában. Az akciós potenciál kapcsán a Na^+ belépést a Ca^{2+} belépése követi, és ez ha csak igen rövid időre is, de gátolja a membrán ATPáz, illetőleg a p-NPPáz. Ugy tűnik ez a jelenség szerepet játszhat a transzmitter felszabadulásban.



A gátlás után viszont az enzim rendszer valószínűleg egy átmeneti izgalmi állapotban kerül, amely viszont a transzmitter felszabadulásának gátlását eredményezi. Ez mintegy refrakter periódust biztosít a végkészülék számára. Itt azonban felmerül egy nagyon komoly probléma: milyen mechanizmussal szabadul fel az enzim a Ca²⁺ okozta gátlás alól? Mg, vagy valamilyen eddig még nem ismert molekula aktiválná? Ma még ezt nem tudjuk.

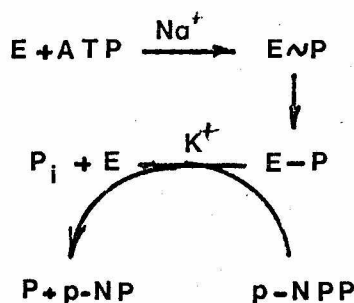
A Na⁺-K⁺-aktiválta ATPáz enzim K-függő részének /p-NPP-áz/ jelentősége az ACh felszabadulás szabályozásában

Kísérleteink során bizonyítékokat találtunk a membrán ATPáz K-függő részének, az ACh felszabadulásban játszott szerepére vonatkozóan.

A Na-megvonás okozta ACh felszabadulást és Ca^{2+} belépést a p-NPP teljesen felfüggeszti. Az enzim első része gátolva van a Na-megvonás következtében, de a mesterséges szubsztrát /p-NPP/ adása a második lépést működését lehetővé teszi /68. ábra/.

68. ábra

Na^+ - K^+ -aktiválta
ATPáz és a p-NPPáz
enzim kapcsolata



Ez azt jelenti, hogy a második rész működése elegendő az ACh felszabadulás gátlásához. A p-NPP a K-megvonás és az ouabain hatását /VIZI és RÓNAI, közlés alatt/ nem befolyásolja.

Ouabain, Ba^{2+} , NEM, K-hiány gátolja a p-NPPáz enzim működését és kísérleti feltételeink mellett ACh felszabadulást okoznak. A Ca^{2+} is hatékony gátlója a p-NPPáz enzimnek.

A $[\text{Na}^+]_o$ koncentráció fordított arányban áll az ACh felszabadulással /VIZI, nem közölt adat/. A p-NPPáz enzim aktivitása

is fordított arányban áll a Na^+/O koncentrációjával. Egyébként mellékvese velő állományból a katekolaminok felszabadulása is fordított arányban van a Na^+/O koncentrációjával.

Oligomicin nem gátolja a p-NPPáz enzim aktivitását és nem fokozza az ACh felszabadulását sem /VIZI, 1975 b/.

ATP 10^{-5}M koncentrációban gátolja Auerbach plexusból az ACh felszabadulását. SOMOGYI és mtsai /közlés alatt/ feltételezik, hogy az ATP az enzim egyik alegységéhez kötődve biztosítja, hogy a másik alegységen /K-függő rész, a p-NPPáz/ a p-NPP bontása fokozódjon. Ami azt jelenti, hogy az ATP tulajdonképpen fokozza a p-NPPáz működését. A kérdés látszólagos logikus magyarázata további analízist igényel, mivel magyarázatot kíván az a tény is, hogy miért gátolja az ACh felszabadulását /VIZI, 1975/ az ADP és az AMP akkor, amikor nem fokozza biokémiaileg a p-NPP bontását /SOMOGYI és mtsai, közlés alatt/. Ugyancsak nehéz megmagyarázni, hogy az ATP in vitro kísérleteink mellett, hogyan jut el a membránban helyetfoglaló enzimhez. Még akkor is, amikor az Auerbach plexus preparátumunk a diffúziós viszonyokat illetően a legkönnyebben átjárható preparátumok egyike.

Noradrenalin és adrenalin fokozza a p-NPPáz enzim aktivitását /FORMBY és CLAUSEN, 1968/ ugyanakkor gátolják az ACh felszabadulását /VIZI, 1968; PATON és VIZI, 1969/.

K-megvonás után a visszaadott K^+ teljesen meggátolta az ACh felszabadulását és a membrán ATPáz, így a p-NPPáz enzim is, amely egyébként K-függő, izgalmi állapota jön létre.

Ezek az adatok azt bizonyítják, hogy akkor, amikor a p-NPPáz gátolva van, akkor az ACh felszabadulás fokozódik, amikor izgalomban van, akkor az ACh felszabadulás gátlódik. Fiziológias körülmények között a kalcium belépése során gátolná ezt az enzimet és tenné lehetővé az ACh és minden valószínűség szerint a NA felszabadulását is.

A posztzinaptikus membránban is fontos szerepet játszik a Na^+ - K^+ -aktiválta ATPáz enzim. A kalcium-gátlás után az aktivitás restitúciója során az aktivitás fokozódik és a membrán /ideg vagy izom/ érzékenysége csökken /deszenzibilizálódás/.

A membrán ATPáz izgalma és ennek következtében a fokozott Na-pumpa semlegesítheti, vagy meghaladhatja a transzmitter által okozott Na-belépést. Ez utóbbi esetben az ACh vagy a NA depolarizációt okozó hatása elmarad, valamint a szinapszisban megszűnik a neurokémiai transzmisszió.

Ennek különösen nagy jelentősége lehet a neuro-neuronális szinapszisban, az axon hillockban, ahol az akciós potenciál generalizálódik. A membrán ATPáz fokozott aktivitása ennek gátlását okozhatja és ezzel a neurokémiai transzmissziót gátolja. Ez a feltételezés azonban még direkt bizonyítékokat igényel.

Membrán ATPáz elmélet és a quantális felszabadulás

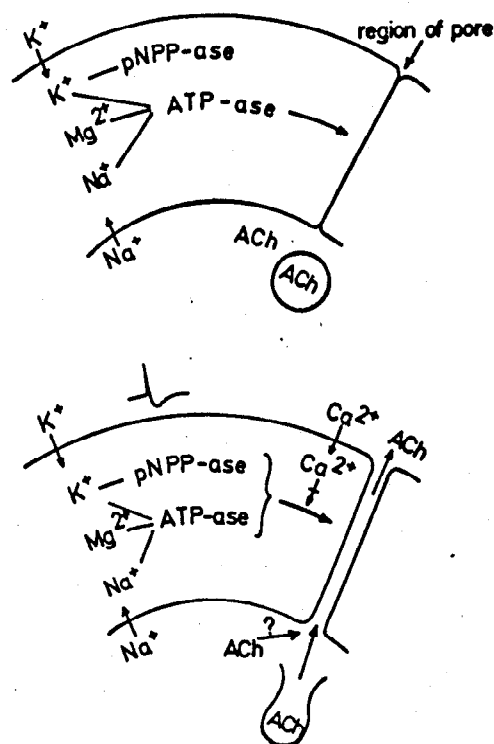
DEL CASTILLO és KATZ /1954 a,b/ már 1954-ben felvetette, hogy a quantal felszabadulás a preszinaptikus membrán "re-dőny"-szerű működésének az eredménye. Később ezt az elképzelést elvetették /DEL CASTILLO és KATZ, 1955/, mivel a preszinaptikus membránban időközben felfedezett vezikula /DE ROBERTIS és BENNETT, 1954/ kitűnő morfológiai magyarázatot adott a quantál felszabadulás elméletére. A transzmitter anyag a vezikulából minden, vagy semmi jelleggel exocitózissal szabadul fel. Ezek az elképzelések sem adtak magyarázatot azonban arra vonatkozóan, hogy a transzmitter anyag hogyan jut át a membránon.

Egy vezikula 10.000 /DEL CASTILLO és KATZ, 1956/ - 60.000 /ELMQUIST és QUASTEL, 1965,b/ molekula ACh-t tartalmaz. Ez a mennyiség felszabadulva, a szinaptikus résen átjutva a szubszinaptikus membrán receptorain hat és kb. 30 uV nagyságú potenciál változást hoz létre /KATZ és MILEDI, 1970/, ami azt jelenti, hogy kb. 1000 vezikulának kell egyidőben felszabadulnia ahhoz, hogy egy 0.7 mV nagyságrendű m.e.e.p. váltódjon ki. A transzmitter felszabadulás legmodernebb elmélete, amely exocitózissal magyarázza a kémiai átvivó anyag felszabadulását a végkészülékből, nem ad magyarázatot arra az egyszerű kérdésre, hogy hogyan jut át a molekula a bazális membránon, ill. a vezikula h o g y a n és h o l üríti ki a tartalmát az extracelluláris térbe. A quantális felszabadulás tulajdonképpen a

legerősebb bizonyítéka annak, hogy az ACh és a NA egyszerre nagy mennyiségben ürül és morfológiailag a vezikula léte szinte minden kétséget kizáró kitűnő bizonyíték. Az exocitózis elmélete olyan kísérleti tényeket nem tud magyarázni, hogy hogyan lehet az, hogy a frissen szintetizált transzmitter szabadul fel preferenciálisan /COLLIER, 1969/, akkor amikor a szintézis a citoplazmában történik és nem a vezikulában.

A Na^+ - K^+ -aktiválta ATPáz aktivitás változása viszont biztosítani tudja a transzmitter felszabadulás quantális jellegét is. Amikor az akciós potenciál eléri a végkészüléket, ott a depolarizáció "elárasztja" a végkészüléket. A Na^+ belépését követi a Ca^{2+} belépése és ez a membránon keresztül haladó kalcium egy rövid időre gátolja a membrán ATPáz aktivitását /69. ábra/ - az enzim transzformáció változást szenved - , a membrán permeabilissá válik és a citoplazmából felszabadul az ACh és a NA. Ez csak néhány ms. időtartamig tart. A kérdés azonban most már az, hogy mi az ami inaktiválja, restaurálja a membrán ATPáz gátlást? Elképzelhető, hogy a membrán ATPáz enzimnek ezt követően egy fokozott aktivitása jön létre. Valószínűleg csak akkor aktiválható bizonyos anyagokkal a Na-pumpa ha az Ca gátlás alatt áll.

Kísérleteinkben összefüggést találtunk a membrán ATPáz aktivitása, ennek eredményeként a működő Na-pumpa intenzitása és a transzmitter felszabadulása, valamint annak poszt-szinaptikus membránra kifejtett hatása között.



69. ábra

Membrán ATPáz, mint az ACh felszabadulás "trigger"-je.
Sémás rajz.

Ez egyben új megvilágításba helyezi mind a transzmitter felszabadulást, mind annak posztzinaptikus depolarizáló hatását: nevezetesen a membrán ATPáz izgalma a transzmitter felszabadulását gátolja preszinaptikusan, mivel a pumpa aktivitás igen intenzív volta miatt idegimpulzusra Na-belépés nem következik be.

8. APPENDIX

Ebben a részben a disszertációban előforduló módszerek rövid leírása, illetőleg a megfelelő irodalmi utalás található és az esetleges módosítások, amit a kísérletek során alkalmaztunk. Néhány esetben olyan problémákat is tárgyalunk itt, amely ugyan módszertani de egyben lényegi választ ad a feltett kérdésre. Ilyen például a humán szövetből nyert transzmitter anyag ACh-al való azonosítása, amely nem kisebb problémát dönt el, mint például azt, hogy az emberi agykéreg szeletéből ingerlésre felszabaduló anyag az ACh.

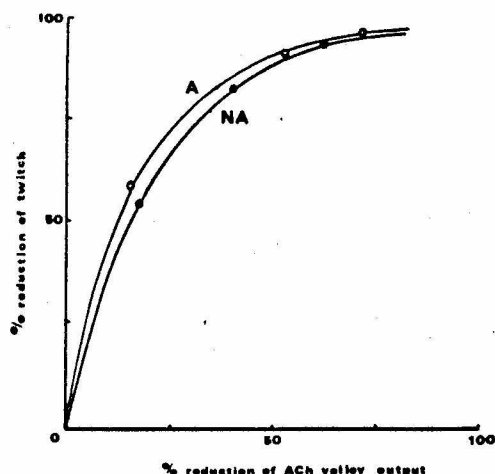
8.1. Kolinerg neurokémiai ingerület átvitel mérése

8.1.1. Tengeri malac ileum izolált hosszanti simaizom-Auerbach plexus készítmény. ACh felszabadulás által kiváltott kontrakciók mérése.

A készítményeket PATON és VIZI /1969/ módszerével készítettük és Krebs oldatban /NaCl 113; KCl 4.7; CaCl_2 2.5; MgSO_4 1.2; NaHCO_3 25.0; KH_2PO_4 1.2; glukóz 11.5 mM/ függesztettük fel. A készítmény előnye, hogy az Auerbach plexus a simaizom rétegek felszínén helyezkedik el, nincs specializált neuroeffektorialis szinapszis, a muszkarin receptorok a simaizom sejtek felszínén helyezkednek el. A simaizom sejtek kontrakcióit, amelyeket a "field" ingerlés /PATON és VIZI, 1969/ hatására a végkészülékből felszabaduló ACh vált ki, izometriásan

regisztráltuk Servogor potenciométeres regisztrálón. Az ACh diffúzióval éri el a receptorokat, így ez a transzmissziós hely a szinapszis egy rendkívül primitív modelljének tekinthető. A neuromuszkuláris junkcióban kb. 6-10-szer több ACh szabadul fel, mint amennyi elégséges lenne a tökéletes ingerület átvitelhez /WAUD és PATON/. Ez a tulbiztosítás tulajdonképpen kizárja a preszinaptikus moduláció lehetőségét, hiszen a felszabadulás 90 %-os gátlása feltételezve, hogy a biztonsági faktor = 10-el /safety margin/, esetén még mindig nem károsodik az ingerület átvitel, a maximális hatáshoz még elegendő ACh szabadul fel. Egészen más a helyzet a vegetatív idegrendszer, illetőleg a központi idegrendszer területén lévő szinapszisokban. Itt kisebb a biztonsági faktor. Ez különösen érvényes a vegetatív idegrendszer területére, ahol kísérleti adataink szerint ez az érték 1 vagy ≤ 1 . A 7o. ábra mutatja kísérleti adatainkat. Az x tengelyen a különböző koncentrációju NA-al illetőleg A-al kapott ACh felszabadulás gátlást ábrázoltuk. Az y tengelyen pedig az azonos koncentrációju NA-al illetőleg A-al kapott kontrakció gátlásokat tüntettük fel %-ban. Az eredmények azt mutatják, hogy az egy ingerre jutó ACh mennyiségének kis mértékű csökkenésére a kontrakciók erőteljesebben csökkennek, ami azt jelenti, hogy ChE-bénítás nélkül mért kontrakciók illetőleg azok gátlása az ACh felszabadulás illetőleg annak gátlásának a tükrözői.

7o. ábra



Az egy ingerre jutó ACh felszabadulás /volley output/ gátlása és a kontrakciók /twitch/ nagyságának gátlása közötti összefüggés analízise. Tengeri malac ileum hosszanti simaizom-Auerbach plexus preparátum. Az ACh felszabadulás ezerin szulfát, 2 ug/ml jelenlétében mértük. 0.1 Hz-es ingerlés, 10 V/cm, 1 ms.

A kontrakciók atropinnal $/10^{-7}M/$ illetőleg tetrodotoxinnal teljesen gátolhatók. Ez azt jelenti, hogy a kontrakciókat az ACh váltja ki muszkarin receptorok izgatásával és a felszabaduló ACh idegi eredetű.

8.1.2. Tengeri malac vagus-gyomor preparátum.

A készítményt PATON és VANE /1963/ szerint készítettük. Tengeri malac oldali vagus kipreparálása után az egész gyomrot kivágtuk és a gyomor tartalmát meleg Krebs oldattal kimosva Krebs oldatot töltöttünk bele és az oesophagus részét lekötve a fundusba egy nyomás transducert kötve direkt írón regisztráltuk a nyomás változását. A vagust ingerelve tulajdonképpen pre-ganglionáris ingerlést alkalmaztunk, a hexamethonium gátló hatása ezt bizonyítja. A készítményt egyébként $37^{\circ}C$ -on Krebs oldatban függesztettük fel.

8.1.3. Tengeri malac caecum "taenia-coli" preparátuma

Kísérleteinkhez mindkét nemű tengeri malacot /350-500 g/ használtunk. Az állatokat tarkóra mért ütéssel elbódítottuk, majd dekapitáltuk. A hasfal felnyitását követően a caecumon hosszanti irányba huzódó simaizom szalagot / \varnothing : 0,5 mm/ szemészeti ollóval és finom csipesszel kipreparáltuk mintegy 30-35 mm hosszan, amelyet a további felhasználásig oxigenizált, előmelegített / 35°C/ Krebs-oldatba helyeztünk. A preparátum előkészítése minden esetben 2 percen belül megtörtént.

Az irodalom megőrizte a készítmény elnevezését, annak ellenére, hogy az egy anatómiai tévedésnek köszönheti nevét. A 40-es évek végén az oxfordi Gyógyszertani Intézetben Bülbring simaizom elektrofiziológiával kezdett el foglalkozni /BÜLBRING, személyes közlés/ és a tengeri malac hasfalának felnyitása után a többi állatnál arányait tekintve lényegesen nagyobb caecum megtévesztette Bülbringet és azt hitte, hogy a colonnak a taeniáját preparálja ki. Csak több dolgozat megjelenése után ismerte fel tévedését, de mivel akkora már más szerzők is "taenia-coli" elnevezéssel kezdtek közölni, így az irodalomban elterjedt ez az elnevezés és mindmáig használatos.

8.1.4. Emberi colon hosszanti simaizom-Auerbach plexus preparátum

A készítményt 2-4 éves Hirschsprung kórban szenvedő gyermekek műtéti anyagából készítettük. A készítményt a műtét

kivételtől számítva 20-30 percen belül már használtuk.

A kivágott bélszakaszt ollóval a mezenterialis átmenettel szemközt felvágtuk és innen 2-4 mm szélességben egy 2-3 cm hosszú csikot vágunk, amelyről élesen finom szemészeti ollóval a serozát és a belső oldalról a mucosát és lehetőség szerint a körkörös izommal együtt a submucosát is eltávolítottuk. Fénymikroszkóposan ez a készítmény az Auerbach plexussal együtt a hosszanti izmot tartalmazta és csak aránylag kevés körkörös izom látható. A vastagsága, 3-5 mm, a diffúziós viszonyokat is megjavította. A készítmény "field"-ingerléssel /PATON és VIZI, 1969/ ingerelhető. A készítményt Krebs oldatban tartottuk és függesztettük fel. A kontrakciókat izometriásan Servogor potenciométeren regisztráltuk. A kontrakciók scopolaminnal $/10^{-8}$ M/ és atropinnal $/10^{-7}$ M/ illetőleg tetrodotoxinnal $/10^{-6}$ M/ gátolhatók, ami arra utal, hogy az ingerület átvivő anyag az ACh, amit egyébként direkt méréssel is igazoltunk. Gélkromatográfiás /1. Appendix 8.4. fejezete/ módszerrel igazoltuk, hogy az átvivő anyag az ACh.

8.2. Elektromos ingerlés

A kísérletekhez S 48 jelzésű GRASS ingerlőt illetőleg DISA Multistim biológiai célra készített ingerlőket alkalmaztunk. Mindig arra törekedtünk, hogy supramaximális ingereket alkalmazzunk. A field ingerlésnél alkalmazott 0.5 - 1 ms impulzus szélesség nem zavarta a simaizom sejtek állapotát,

mivel azok kronaxiája 500 ms. Így ezzel az ingerléssel csak az idegeket ingereltük.

8.2.1. "Field"-ingerlés

A módszer lényege /PATON és VIZI, 1969/, hogy az 5 cm hosszú és 0.5-0.8 cm átmérőjű szervedény felső és alsó részébe platina elektródot teszünk és a maximális kontrakciót kiváltó feszültség kétszereséig emeljük a feszültséget. A két elektródon keresztül oscilloskópon a feszültséget is mérjük. A mért feszültséget elosztjuk a két elektród távolságával és így kapjuk meg a feszültség esést V/cm-ben.

8.2.2. Intermittáló ingerlés

A módszert 1971-ben irtuk le /KNOLL és VIZI, 1971/. Tengeri malac ileum izolált hosszanti simaizom preparátumánál alkalmaztuk ezerein jelenlétében. A módszer lényege, hogy olyan azonos hosszúságú inger vonatokat /train/ alkalmaztunk 0.1 Hz frekvenciával annyi ideig, amig elegendő mennyiségű ACh gyűlt össze. Erre azért volt lehetőség, mivel kimutattuk, hogy 0.1 Hz-es ingerlésnél bármily hosszú is az ingerlés, az egy ingerre eső felszabaduló ACh mennyisége nem változik. Ez azt jelenti, hogy 0.1 Hz-nél a felszabaduló ACh mennyisége nem shock szám függő. Ezzel a módszerrel 2,3,4,5,10,100,300 és 600 ingerből álló inger vonatokat adtunk. A számítást a következő általános képlet szerint végeztük:

$$\sum_{i=1}^n k = \sum_{i=1}^n i V_i, \text{ ahol}$$

i = 1. ... n -ik inger,

a = a leadott ingerek összege

n = egy inger vonatban levő ingerek száma

V_i = az ingerre eső ACh felszabadulás amikor $n = i$ és x_k a k -ik ingerre eső ACh felszabadulás.

Egy inger vonaton belül a legelső inger által felszabadított ACh mennyiségét az 0.1 Hz tartós ingerléssel felszabadított ACh mennyiségével vettük azonos mennyiségnek, 42.8 ± 1.09 pmol/g.volley / $n=26$ /. Ismerve az első inger által felszabadított ACh mennyiségét ugyanabból a készítményből 2 ingert tartalmazó ingervonatok által felszabadított ACh összmennyiségéből kiszámítottuk a 2. inger által felszabadított ACh mennyiségét. Most már ismerve az 1. és 2. inger által felszabaduló ACh mennyiségét ki lehetett számítani a 3. inger által felszabaduló ACh mennyiségét. S ezen az elven számítottuk ki az n -ik inger által felszabadított ACh mennyiségét.

8.3. ACh biológiai titrálása

Egy mérési mód alkalmasságát a következő paraméterek határozzák meg:

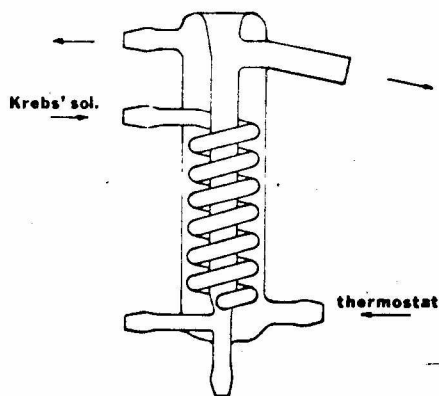
1. érzékenysége
2. pontossága
3. ismételhetősége
4. specifikussága

Ezek a paraméterek különösen fontosak a szervezetben kis mennyiségben előforduló anyagok mérésénél. A technika fejlődésével a szervezetben előforduló biogén anyagok mérésére a legkülönbözőbb mérőmódszereket dolgozták ki. A klasszikus biológiai mérőmódszereket a kémiai fluorimetriás, polarográfiás, fotometriás, gázkromatográfiás stb. módszerek váltották fel. E módszerek megjelenésével egy új paraméter is megjelent, nevezetesen a visszanyerés /recovery/ mértéke. 1974-ben egy könyv jelent meg Hanin tollából az ACh kémiai mérőmódszereiről. A könyv a legmodernebb mérőmódszerek gyűjteménye. A 20. táblázat összefoglalón mutatja a mérőmódszerek érzékenységét. Látható, hogy a biológiai mérőmódszerek egyelőre érzékenyebbek, mint a kémiai módszerek. A biológiai módszerek közül is kiemelkedik a tengeri malac izolált ileumon való titrálás, amelyet módosítottunk /PATON és VIZI, 1969/. A módszerrel óránként 10-12 minta határozható meg, ami utolérhetetlen előnye például a pyrolysis gázkromatográfiás módszerrel szemben, amelynél csak napi 3-4 minta határozható meg. Érzékenységét tekintve is a legérzékenyebb módszer. Specifikussága biztosítható azáltal, hogy általában mepyrámin jelenlétében titrálunk, ezzel kizárjuk a hisztámin zavaró hatását. A kontrakciók atropinnal 10^{-6} M/ teljesen gátolhatók, ami arra utal, hogy ACh okozta. Ezerin szulfát 2 ng/ml koncentrációban fokozza az egész ileum preparátum érzékenységét. Az egész ileum szakasz alsó részét drenáljuk, hogy a mucosán keresztül termelődő nyák szabadon a külvilágba távozhasson és a belnyomás esetleges emelkedése ne okozza a spontán motilitás emelkedését /PATON és VIZI, 1969/.

Tengeri malac ileum 3-6 cm-es szakaszát Krebs oldatban függesztjük fel, amiben 2 ng/ml ezerin szulfát az érzékenység fokozására és 10 ug/ml morfin szulfát van a spontán működés gátlására. Az oldatot, amely 33 °C-u /jobb, mint a 37 °C-u, mivel kevesebb a spontán mozgás/ szuperfuziós technikával cseréljük /71. ábra/. A fürdőoldat ezen cseréje igen fontos a szerv érzékenységének fenntartásában, mivel így a szerv levegővel, amely feltétlenül más hőfoku, nem érintkezik.

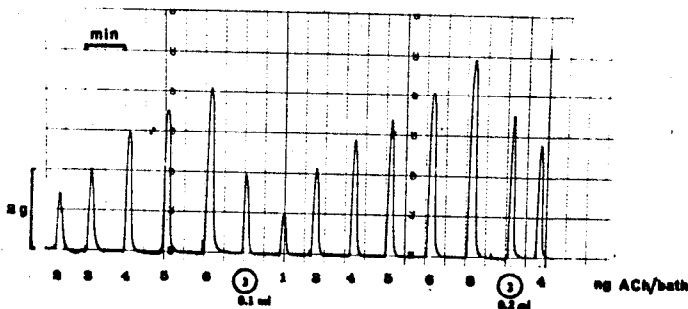
71. ábra

Az ACh meghatározáshoz használt szervedény



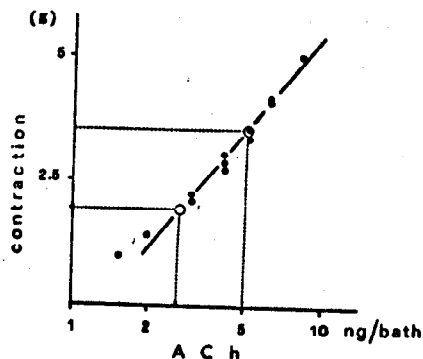
A 71. ábra mutatja egy minta ACh tartalmának biológiai meghatározását. 30-60 percnyi equilibrium idő után néhány különböző mennyiségű ACh kontrakció után dózis-hatás görbét veszünk fel. Majd a mintából, amely 1 ml, ha ganglionból, 2 ml ha kéreg szeletből és 3.5 ml ha hosszanti simaizom-Auerbach plexus preparátumból nyertük, 0.1-0.4 ml mennyiséget a fürdőhöz adunk

a felszíntől kb. 1-1.5 cm-re. A szervfürdő térfogata nem változik, mivel a superfúziós technikánál felül a felesleg elfolyik, amelynek gyors távozását vizlégszivattyú biztosítja. Az ismert mennyiségű ACh és a minta ACh-ja által kiváltott kontrakciókat tulajdonképpen dózis-hatás görbén ábrázoljuk és interpoláció segítségével kiszámítjuk a minta ACh tartalmát.



72. ábra. ACh ismert mennyiségei és a minta által okozott kontrakciók tengeri malac izolált ileum /PATON és VIZI, 1969/ készítményen. Auxotóniás regisztrálás. Az auxotóniát egy puha rugó közbeiktatása biztosította. Erre azért volt szükség, mert megfigyeltük, hogy a bél tartós használata esetén az izometriás körülmény fokozza a bél spontán motilitását, azaz intraintesztinális reflex tevékenységet fokozza. Krebs oldat, 3.5 ml, 95 % O₂ és 5 % CO₂.

73. ábra
A 72. ábra kontrakcióinak ábrázolása szemilogaritmusos papíron.
bath= fürdő, 3.5 ml
AChJ-ot használtunk.



A 72. és 73. ábrákon bemutatott példa kiszámítása a következő módon történt: 3.5 ml ezerinezett Krebs oldatban 65 mg súlyu hosszanti simaizom készítményt 2 percig 10 Hz-el ingereltük /3. minta/.

A 3. minta 0.1 ml-je akkora kontrakciót váltott ki, mint 2.45 ng AChJ. váltott volna ki /1. 62. ábra/. 0.2 ml-je viszont 5 ng AChJ-nak megfelelő kontrakciót okozott. Kiszámolva: az egyik mérés szerint $2.45 \times 3.5 = 85.75$ ng AChJ, a másik mérés szerint

$$5 \times \frac{3.5}{0.2} = 87.5 \text{ ng AChJ}$$

szabadult fel. A kettő átlaga

$$85.75 + 87.5 = 173.25$$

$$173.25 : 2 = 86.62 \text{ ng AChJ}$$

$$= 317.19 \text{ pmol ACh}$$

Az ACh felszabadulás sebességét a következőképpen számítottuk ki pmol/g.min-ben:

$$\frac{R}{t} \cdot \frac{1000}{W}$$

R = a nyugalmi V ingerlési periódus alatti teljes ACh felszabadulás pmol-ban

t = gyűjtési periódus ideje percben

W = a készítmény súlya mg-ban.

A fenti példába behelyettesítve:

$$\frac{317.19}{2} \cdot \frac{1000}{65} = 2439.9 \text{ pmol/g.min}$$

Az egy ingerre jutó ACh mennyiségét pmol/g.volley-ban a következőképpen számítottuk ki:

$$\frac{S - R}{F \cdot t} \cdot \frac{1000}{W}, \text{ ahol}$$

S = az ingerlés során felszabadult összes ACh mennyisége pmol-ban,

R = ingerlés időtartama alatt felszabadult nyugalmi ACh mennyisége pmol-ban, amelyet az ingerlés előtti nyugalmi periódus ACh felszabadulásából számítottunk ki.

F = egy percre eső inger szám /frekvencia x 60/

t = ingerlés tartam percben

A fenti példa adatait behelyettesítve

S = 317.19 pmol

R = 25.8 pmol

F = 10 Hz, $10 \times 60 = 600$

t = 2

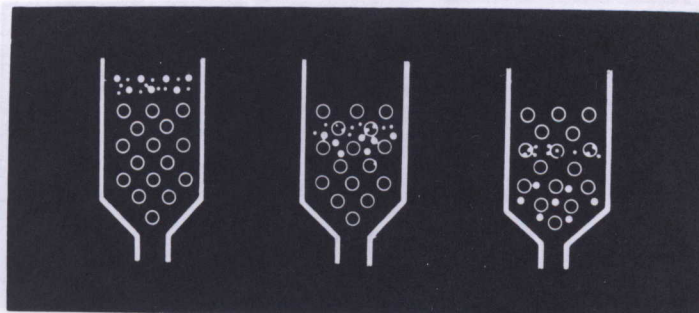
W = 65

$$\frac{317.19 - 25.8}{600 \cdot 2} \cdot \frac{1000}{65} = 3.73 \text{ pmol/g.volley}$$

Tehát egyetlen ingerre 3.73 pmol ACh szabadul fel egy g szövetből.

8.4. Az acetylcholin gélkromatográfiás tisztítása és biológiai meghatározása

Gélkromatográfia segítségével könnyen és gyorsan el lehet különíteni a különböző molekulasúlyu anyagokat egymástól. A 74. ábra mutatja a módszer lényegét. Először mindig a nagyobb molekulasúlyu anyagok távoznak, az ábrán nagyobb fekete körök és csak később kisebbek. Dextrán kékkel meghatároztuk a kizárásos térfogatot, és a kizárási térfogattól számítottuk a térfogatot és adtuk meg a helyét ahol az ismert, a mintából származó spazmogén anyag és a ^{14}C -el jelzett ismert ACh lejött.

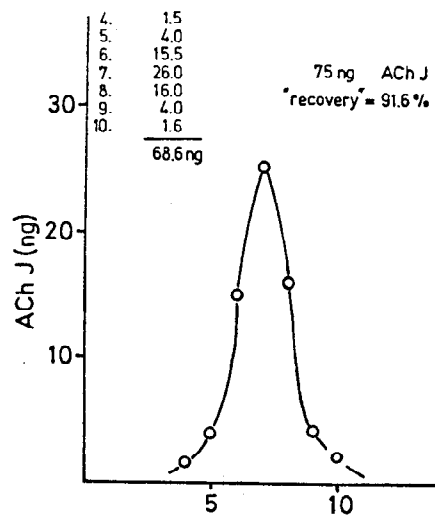


74. ábra

A gélkromatográfia elvi rajza

Módszert dolgoztunk ki, hogy kémiai is specifikusnak minősíthető legyen a biológiai meghatározás. Az általunk alkalmazott biológiai módszernek kétséget kizáró előnye, a rendkívüli érzé-

kenysége /1.8 - 3.6 pmol/, megbízható ismételhetősége, olcsósága. Ezért olyan kombinált módszer kidolgozására törekedtünk, amelynél a meghatározás ugyan biológiai, de a szövetekből kémiaileg kivont vagy az idegszövetből felszabadult anyag kémiaileg is bizonyítottan ACh és az egyéb nem specifikus a meghatározást esetleg zavaró anyagoktól mentes.



75. ábra

75 ng AChJ eluálása 20 cm hosszú 5 mm átmérőjű G-10-es Sephadex oszlopon. A visszanyerés 91.6 %-os volt. Az anyagot 0.1 ml-ben vittük fel az oszlopra.

Az ACh tisztításához gélkromatográfias módszert használtunk. A gélkromatográfia előnyei biológiailag aktív anyagok tisztításánál a következők:

1. A preparatív és analitikai módszerként egyaránt alkalmazható,
2. egyszerű, gyors, nem igényel regenerálási eljárást, mint az ioncserélő gyanták,

3. az anyagot aktiv formájában tisztíthatjuk,
4. eluensként azt a fiziológiás oldatot használjuk, amely a biológiai meghatározáshoz is használunk. Így a frakciók közvetlenül biológiailag meghatározhatók
5. a visszanyerés, minden eddig használt módszernél magasabb, 90-98 %.

Sephadex G-10-es / 50-100 u szemcseméret; 1 g H_2O /g vízfelvevő képesség/ típusu dextrán oszlopon végeztük a tisztítást, mivel az ACh molekula súlya 146.7 és a G-10-es Sephadex gél a 100 és 400 molekula súly közötti anyagok elválasztására alkalmas. A módszer lényegét a 75. ábra mutatja. Először a nagyobb molekula súlyu molekulák jönnek le.

A gél desztillált vízben duzzasztottuk 24 óráig és 20 cm hosszú 54 mm belső átmérőjű oszlopba töltöttük. Az oszlopot equilibráltuk azzal az oldattal, amit használni akartunk. Így ezrines Krebs oldattal áramoltattuk át állandó sebességgel egy LKB Varioperpex peristaltikus pumpa segítségével.

A mintát az oszlop nagyságától függően 1 ill. 0.1 ml térfogatban vittük fel. Ha a szervfürdőből nyert minta térfogata nagy és alacsony ACh koncentrációju volt, akkor a mintát liofilizáltuk és a liofilizátumot oldottuk a megfelelő térfogatban és azt vittük fel az oszlopra. Mivel a csucs szélessége függ, hogy milyen térfogatban visszük fel az anyagot, így mindig azonos és a lehető legkisebb térfogatban vittük fel a mintát, illetőleg az ismert ACh mennyiséget.

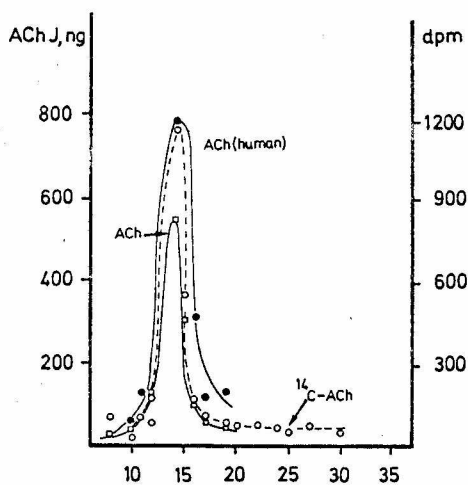
20.tábl. Az acetylcholin biológiai és kémiai meghatározásainak összefoglaló táblázata

Módszer	Érzékenység ACh/pmol	Irodalom
<u>Biológiai:</u>		
Béka rectus	75	
Macska vérnyomás	10-20	
Venus szív	1-5	
Pióca hátizom	10-20	
Tengeri malac ileum	1.8-3.6	PATON és VIZI, 1969
<u>Kémiai:</u>		
Kolorimetriás	10 ⁵	STONE, 1955
Radiometriás	80 ³	GOLDBERG és McCAMAN, 1973; REID és mtsai, 1971
Gázkromatográfiás	50	HANIN és mtsai, 1972
	50	JENDEN és mtsai, 1970
	13.7	SCHMIDT és mtsai, 1970
Fotometriás	2x10 ³	EKSBERG és PERSSON, 1974
Polarográfiás	1	MASLOVA, 1974
Fluorimetriás	100	O'NEILL és SAKAMOTO, 1970
<u>Kémiai-biológiai:</u>		
gélkromatográfia + + tengeri malac ileum	20-30	ÁDÁM és VIZI, nem közölt adat

8.5. Emberi és állati szövetekből nyert ACh-nak titrált spazmogén anyag azonosítása ismert ACh-al illetőleg ^{14}C -Acetylcholin-al G-lo-es Sephadex segítségével

A 75. ábra mutatja, hogy az emberi agykéregből felszabadult minta ACh-al tengeri malac bélén azonosított spazmogén aktivitása ugyanazokban a csövekben eluálódott, mint az oszlopra felvitt kémiaiilag tiszta ACh.

További kísérleteinkben az oszlopra felvitt ^{14}C -Acetylcholin-t is felhasználtuk azonosításra. Ebben az esetben nem biológiailag határoztuk meg az ACh aktivitás helyét, hanem liquid scintillációs technikával is.



76. ábra

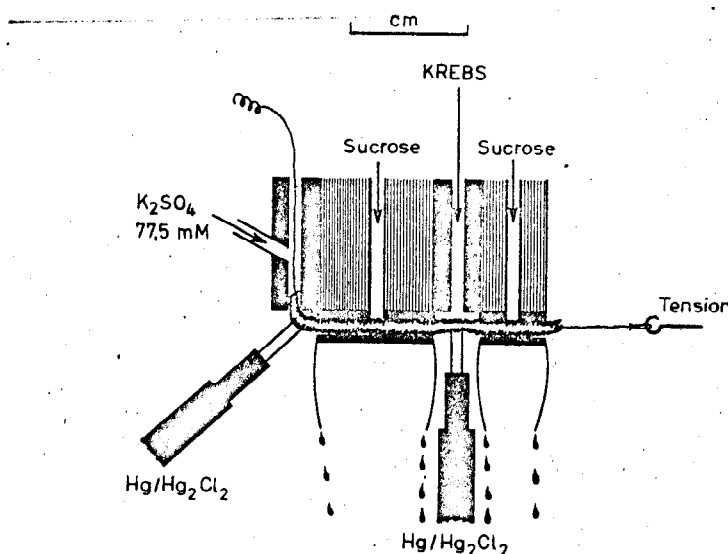
Emberi agykéreg szeletből felszabadult anyag ACh-al való azonosítása gélikromatográfia-biológiai meghatározás- liquid scintillációs technikával. Ezerin szulfát / 2 ug/ml/ jelenlétében ouabain $/2 \times 10^{-5} \text{M}/$ hatására felszabadult ACh-t gyűjtöttünk össze $/2 \text{ h}/$ és liofilizálás után 0.5 ml-ben vittük fel 60 cm magas 3 cm² alapterületű G-lo-es oszlopra. 1 csőben 3 ml folyadék eluálódott.

Kísérleteink alapján megállapítható, hogy emberi agykéreg szeletből kivont illetőleg ezerinezett Krebs oldatba ingerlés vagy nyugalmi körülmények között kidiffundáló spazmogén anyag amit biológiailag mérünk, az ACh.

Az általunk kidolgozott gélkromatográfiás + biológiai titrálás kombinált módszere alkalmasnak látszik az ACh azonosításán és megnyugtató mérésére.

8.6. Simaizom sejtek elektromos és mechanikai aktivitásának párhuzamos mérése "sucrose-gap" módszer segítségével

Az általunk alkalmazott módszer /77. ábra/ lényegében azonos az irodalomban leírt metodikákkal /BERGER, 1963; BÜLBRING és TOMITA, 1969/. A simaizom az egyes tagok által kiképzett mintegy 1 mm átmérőjű csatornába kerül elhelyezésre. A szövet egyik



77. ábra

"Sucrose-gap" technika. Az elektródok a szövet depolarizált és élő részén vannak elhelyezve.

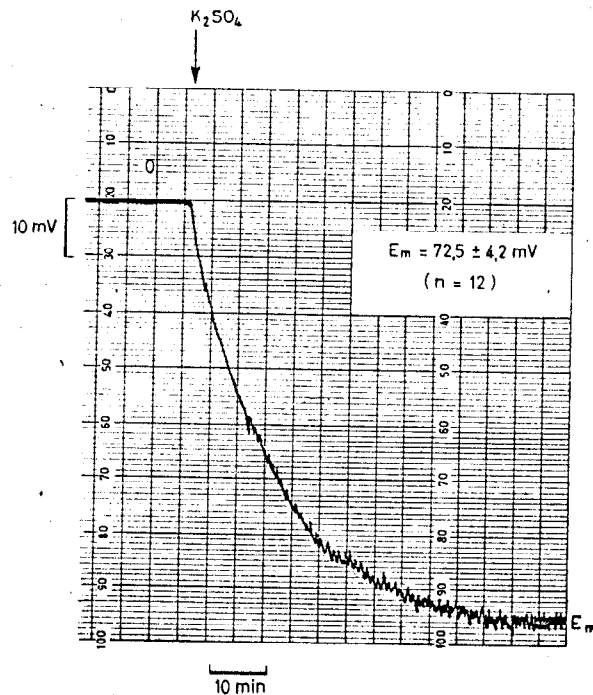
vége /bal/ rögzített, a másik /jobb/ az izometriás transducer-hez csatlakozik. A transducer feszítő ereje 0.5 g. A tagok közötti átllyukasztott gumimembránok egyfelől megakadályozzák, hogy az oldatok az egymás melletti tagokban keveredjenek, másfelől elősegítik azok akadálymentes lecsöpögését. A mechanikus aktivitás regisztrálása szempontjából lényeges, hogy a szövet a strain-gauge fej előtti taggal, ill. annak gumimembránjaival mechanikusan ne érintkezzenek. Az ebből adódó kísérleti hiba elkerülésére az utolsó tag furatátmérőjét 1,5 mm-re növeltük. A szövet mindössze 3 mm-es szakaszát áramoltattuk át Krebs-oldattal. A lecsöpögő oldat hőmérsékletét termisztoros hőmérséklet-regisztrálóval ellenőriztük és a Krebs-oldatot spirálhűtő segítségével úgy melegítettük elő, hogy az a szövethez érve 35°C hőmérsékletű legyen.

Egy membrán potenciáljának mérésére két lehetőség adódik: 1. penetráló elektródok, 2. a membrán integritásának megszüntetésével lehetőség nyílik az ép membrán és a sejt belseje közötti feszültség-különbség mérésére. A membrán integritásának megszüntetésére 77.5 mM K_2SO_4 oldatot alkalmaztunk és sucrose-gap technika segítségével mértük a feszültség különbséget / 78. ábra/, amely jó izolálás esetén alig különbözik az aktuális potenciáltól, azaz

$$E_m = U \quad \text{ahol:}$$

E_m = a valódi membrán feszültség, és

U = a mért membrán feszültség.



78. ábra

Nyugalmi potenciál kialakulása, 5 Hz oscillációju direktirón /Servogor/ regisztrálva. K_2SO_4 : 77,5 mM

Ez elérhető, ha az un. "short-circuiting"-faktor /JIROUNEK és STRAUB, 1971/ ki van küszöbölve.

$$U = \frac{R_1}{R_1 + R_2} E_m \text{ ahol:}$$

R_1 = a külső folyadék ellenállása, és

R_2 = az axoplazma ellenállása a két elektród között.

Az egyenletből látszik, hogy ha a külső közeg ellenállása sokkal nagyobb mint a belső közegé $/R_1 \gg R_2/$, akkor az

$$\frac{R_1}{R_1 + R_2} = 1 \text{ és így } E_m = U$$

Azaz, a feszültség, amit a külső elektróddal mérünk a valódi membrán-potenciállal egyezik meg. Ez elérhető az R_1 növelésén kívül az R_2 csökkentésével is.

Regisztráló elektródként $\text{Hg}/\text{Hg}_2\text{Cl}_2$ másodfajú /nempolarizáló/ elektródokat alkalmaztunk. Fiziológiai oldatként Krebs-t használtunk.

A 10 %-os sucrose oldatot analitikai tisztaságú sacharose-ból készítettük aqua demineralisata $/R = 5 \times 10^6 \Omega /$ -val.

K_2SO_4 / 77.5 mM / oldattal depolarizáltuk a szövet egyik végét. Az egyes oldatok átfolyási sebességét átfolyásszabályozókkal, ill. cseppszámlálókkal állítottuk be a táblázatban feltüntetett értékekre, amelyek a kísérletek során nem változtak.

Oldat	/ ml/perc /
Krebs-oldat	3,0
Sucrose	1,5
K_2SO_4	0,7

A vegyületeket Krebs-el hígítottuk, és egy háromállású csappal biztosítottuk a szövet "élő" részére való juttatásukat. A teszt oldatokat "carbogén"-el $/\text{O}_2: 95 \%; \text{CO}_2: 5 \%/$ oxigenizáltuk gumiballonból egy elosztó segítségével.

A membrán potenciáljának változásait /nyugalmi és akciós potenciál/ 700 Hz átvitelére alkalmas jet írórendszerű Mingograph 81

polygraphon regisztráltuk. Az elektromos aktivitást Tektronix 5030 kétsugaras oscilloscop egyik csatornáján, ill. a Mingo-graphon AC erősítéssel is, valamint a mechanikus aktivitást izometriás körülmények között a két utóbbi készüléken DC erősítéssel regisztráltuk.

8.7. C-rostok intracelluláris kation/ Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} / tartalmának mennyiségi meghatározása emissziós szinképelemzéssel

Kísérleteinkhez mindkét nemű nyulakat /2000-3500 g/ használtunk. Az állatokat a fülszéli vénájukba fecskendezett levegővel megöltük és mindkét "cervicalis" vagus idegüket gyorsan eltávolítottuk. Az idegekről /60-80 mm/ előmelegített / 30°C /, carbogénnel telített Krebs oldatban tartva finom szemészeti csipesszel a külső rétegeket eltávolítottuk. Az idegeket ezután szervedénybe /3.5 ml/ tettük, melyen carbogénnel /95 % O_2 + CO_2 / telített Krebs oldatot / 35°C / áramoltattuk át lassu sebességgel /0.8-1.2 ml/min/ perfúziós pumpa segítségével. A preparátumokon az oldatok cseréjét egy elosztó segítségével oldottuk meg.

Egy-egy kísérleti periódus végén az idegek intracelluláris ion tartalmát emissziós szinképelemzéssel határoztuk meg.

A perfúzió befejeztével a preparátumot 100 ml 4°C -os izotóniás cholin-Cl oldatban tartottuk 7 percig. Ezen idő alatt az extracelluláris tér gyakorlatilag ion mentessé válik /KEYNES és RITCHIE, 1965/.

Az idegek nedves súlyát szűrőpapírral történő leitatás után analitikai mérlegen határoztuk meg, majd száraz súly meghatározása céljából a preparátumokat szárító szekrénybe tettük és 70°C -on 4-5 órán keresztül szárítottuk. A száraz:nedves súlyarány 0.194 ± 0.008 volt 72 kísérletben, mely közel azonos a RANG és RITCHIE /1968/ által megadott értékkel /0.222/. Az így előkészített preparátumokra 1 % Co^{3+} vonatkoztató fémet tartalmazó 2xdest.vizet pipettáztunk és 24-48 óráig equilibrálódni hagytuk.

A preparátumok szinképeinek felvételére 9x24 cm-es "Geavert" 31 D 56 típusu lemezeket használtunk. A lemezen 4000 Å körül erős ciánsávok láthatók, melyek a kálium érzékeny elemző vonalait elfedik, így jelen kísérleti feltételeink alatt a K^{+} intracelluláris koncentrációnak meghatározásától el kellett tekintetnünk.

A meghatározásra kerülő fémek analitikai vonalpárjainak hullámhossza Å egységekben a következők:

Na 5895.9 /10 %/ Na, háttér int /50 %/

Ca 4226.7 /10 %/ Co 3995,3 /10 %/

Mg 2795.5 /100%/ Co 3044,0 /100%/

A szinképvonalat feketedési értékeit fotométeren /Zeiss/ mértük ki. A kapott értékeket egy félautomata uton működő kiértékelő készülékbe /Spectrator/ betáplálva, az kiszámítja a lemez fényképészeti állandóinak x/y ; y / figyelembevételével az

analitikai vonalpárok tagjaihoz tartozó intenzitásviszonyok logaritmusát ΔY . A ΔY értékek és az ezekhez tartozó koncentrációk logaritmusa között lineáris összefüggés áll fenn. Az így elkészített un. kalibrációs görbéből egy ismeretlen fémkoncentráció a ΔY ismeretében interpolálással meghatározható. Az intracelluláris ion koncentrációkat az extracelluláris tér /0.608 mg/mg, KEYNES és RITCHIE, 1965/, továbbá a száraz/nedves súly arányának /0.222 mg/mg, RANG és RITCHIE, 1968/ segítségével mM/kg nedves szövetben adtuk meg.

Példa a nedves súlyra számított intracelluláris ion koncentrációk kiszámítására.

21.6 mg nedves súlyu nyúl vagus ideget 2.5 ml 10 % Co_2O_3 - tartalmazó kétszer desztillált vízben vettük fel, így ml-ként 8.64 mg nedves szövetet tartalmazott.

$$\frac{100}{x} \cdot 10^4 = \text{g szövet / kg.}$$

ahol x = nedves anyag mg-ban.

Behelyettesítve

$$\frac{100}{8.64} \cdot 10^4 = 1.157 \cdot 10^5 \text{ g/kg.}$$

A 21.6 mg nedves súlyu vagus szövet Na^+ tartalmát a fent leírt módszerrel határoztuk meg, melynek vonal feketedés intenzitását kalibrációs görbéből olvastuk le és az $3.2 \cdot 10^{-6}$ g volt.

$$1.157 \cdot 10^5 \cdot 3.2 \cdot 10^{-6} \text{ g/kg nedves súly} = 3.7 \cdot 10^{-1} \text{ g} \\ = 370 \text{ mg}$$

Molra átszámítva:

$$\begin{array}{rcl} 1 \text{ mmole} & \text{Na} & 23 \text{ mg} \\ y & " & " \\ \hline & & 370 \text{ mg} \end{array}$$

$$y = 16.09 \text{ mmole/kg nedves súly}$$

Mivel ez az érték a teljes nedves súlyra vonatkozik, az intracelluláris koncentrációt a RANG és RITCHIE /1968/ által megadott viszonyszám segítségével számítottuk ki /0.17/.

A száraz/nedves súly arány = 0.222/RANG és RITCHIE, 1968/, tehát 22.2 %-a a száraz anyag az egész nedves szövetnek.

Az extracelluláris tér = 0.608 /KEYNES és RITCHIE, 1965/, ami azt jelenti, hogy a teljes szövet folyadék 60.8 %-a extracelluláris. Így az intracelluláris tér $100 / (60.8 + 22.2) = 17$, azaz 17 %-a a teljes szövet súlyának.

$$\text{Tehát: } /Na/_{i} = \frac{y}{0.17} = \frac{16.09}{0.17} = 94.6 \text{ mmole/kg nedves súly.}$$

Na be- és kilépés sebességének kiszámítása

Na⁺ felhalmozódás és vesztes rate constans/k/ számítását elsőrendű kinetikájú egyenlet alapján végeztük KAO és NISHIYAMA /1969/ szerint.

$$Na_t = (Na_o - Na_{oo}) e^{-k \cdot t} + Na_{oo} \quad /1/$$

ahol:

Na_t = intracelluláris Na koncentráció a felhalmozódás
ill. a vesztes során egy adott t időpontban

Na_o = intracelluláris Na koncentráció a felhalmozódás
ill. vesztes kezdetén

Na_{oo} = intracelluláris Na koncentráció a felhalmozódás
ill. vesztes végén

t = adott időpontban mért Na_t koncentráció /min-ben/

k = a tiszta Na felhalmozódás ill. vesztes rate konstans.

Az /1/ egyenletet átrendezve:

$$(Na_o - Na_{oo}) e^{-k \cdot t} = Na_t - Na_{oo} \quad /2/$$

Kifejezve a /2/ egyenletből az $e^{-k \cdot t}$ -t

$$e^{-k \cdot t} = \frac{Na_t - Na_{oo}}{Na_o - Na_{oo}} \quad /3/$$

az "e" log.-a 0.434, logaritmálva a /3/ egyenletet

$$-0.434 k \cdot t = \lg (Na_t - Na_{oo}) - \lg (Na_o - Na_{oo}) \quad /4/$$

Kifejezve a "k"-t a /4/ egyenletből.

$$k = - \frac{\lg (Na_t - Na_{oo}) - \lg (Na_o - Na_{oo})}{0.434 \cdot t} = \frac{\lg (Na_o - Na_{oo}) - \lg (Na_t - Na_{oo})}{0.434 \cdot t} \quad /5/$$

A következőkben egy-egy példát adunk a számításokra.

1/ Na-felhalmozódás K-mentes Krebs oldatban /120 perc/

$$Na_o = 31.5 \text{ mM}$$

$$Na_t = 109.7 \text{ /t=120 min/}$$

$Na_{oo} = 197$ /feltételezve, hogy a oo időpontban a teljes intracelluláris K tartalom Na-ra cserélődik ki./

$$/K/i = 165.5 \text{ /RANG és RITCHIE, 1968/}$$

$$165.5 + 31.5 = 197 \text{ mM}$$

$$\frac{\lg \frac{Na_o - Na_{oo}}{Na_t - Na_{oo}}}{0.434 \cdot 120} = \frac{\lg \frac{165.5}{-55.8}}{52.08} = \frac{\lg 165.5 - \lg 55.8}{52.08} =$$

$$= 0.0091$$

A Na^+ felhalmozódás sebessége $k = 0.0091/\text{min}$

2/ Na-vesztés sebessége K-mentes Krebs oldathoz való K-visszaadás esetén

$$Na_o = 109.7 \text{ mM}$$

$$Na_{oo} = 70.4 \text{ mM} \quad \text{/maximális Na koncentráció 4-5 h-ás norm. Krebs-ben való tartás után/}$$

$$Na_t = 90 \quad \text{/A Na-vesztés görbájéből számított érték, t=10 min/}$$

/Az intracelluláris Na koncentráció 30 min. után = 44.9 mM/

$$\frac{\lg \frac{Na_o - Na_{oo}}{Na_t - Na_{oo}}}{0.434 \cdot t} = \frac{\lg 39.3 - \lg 19.6}{0.434 \cdot 10} = \frac{0.3021}{4.34} = 0.069$$

$\lg 39.3$ 1.5944

$\lg 19.6$ 1.2923

0.3021

A Na vesztes sebessége : $k = 0.069/\text{min.}$

9. IRODALOM

- ADRIAN, R.H. and C.L. SLAYMAN /1966/: Membrane potential and conductance during transport of sodium, potassium and rubidium in frog muscle
J. Physiol./London/ 184: 970-1014
- ALBERS, R.W. and G.J. KOVAL/1966/: Sodium-Potassium-activated Adenosine Triphosphatase of Electrophorus Electric Organ
J. Biol. Chem. 241: 1896
- ALDRIDGE, W.N./1962/: Adenosine triphosphatase in the microsomal fraction from rat brain
Biochem. J. 83: 527-533
- ALLEN, S., GLOVER, A.B., RAND, M.J. and STORY, D.F./1972/: Effects of acetylcholine on vasoconstriction and release of ³H noradrenaline in response to sympathetic nerve stimulation in the isolated artery of rabbit ear.
Br. J. Pharmacol. 46: 527-528
- AMBACHE, N./1951/: Unmasking, after cholinergic paralysis by botulinum toxin, of a reversed action of nicotine on the mammalian intestine, revealing the probable presence of local inhibitory ganglion cells in the enteric plexuses
Br. J. Pharmac. Chemother, 6: 51-67
- AMBACHE, N., KILLICK, S.W. and ABOO ZAR M./1974/: The rabbit rectococcygeus: A ganglionfree parasympathetically innervated preparation
Br. J. Pharmac. 52: 175-190
- ANDEN, N.E., FUXE, K. and UNGERSTEDT, U./1967/: Monoamine pathways to the cerebellum and cerebral cortex
Experientia, 23: 838-839
- ASKARI, A. and KOYAL, D./1971/: Studies of oligomycin and other inhibitors of the ATP-ase on the p-nitrophenylphosphatase
Biochim. Biophys. Acta, 225: 20-25

- ASKARI, A., and RAO, S.N./1972/: Na^+ , K^+ -ATPase complex:
Effects of anticomplex antibody on the partial
reactions catalyzed by the complex.
Biochem.Biophys.Res.Comm. 49:1323-1328
- ASKARI, A./1974/: The effects of antibodies to Na^+ - K^+ -
-ATP-ase on the reactions catalysed by the
enzyme
Ann.N.Y. Acad.Sci. 242: 372-388
- BADER, H. and A.K.SEN /1966/: K^+ -dependent acylphosphatase
as part of the Na^+ , K^+ -ATP-ase of cell membranes.
Biochim.Biophys.Acta 118: 116-123
- BAKER, P.F./1964/: An efflux of ninhydrinpositive
material associated with the operation of the Na^+
pump in intact crab nerve immersed in Na^+ -free
solution
Biochim.Biophys.Acta 88: 458-460
- BAKER, P.F. and CONELLY, C.M./1966/: Some properties of the
external activation site of the sodium pump in
crab nerve.
J.Physiol. 185:270-297
- BAKER, P.F., BLAUSTEIN, M.P., HODGKIN, A.L. and STEINHARDT, R.A.
/1967/: The effect of sodium concentration on
calcium movements in giant axons of Loligo forbesi
J.Physiol.Lond. 192: 43-44
- BAKER, P.F. and BLAUSTEIN, M.P.,/1968/: Sodium-dependent
uptake of calcium by crab nerve.
Biochim.Biophys.Acta, 150:167-170
- BAKER, P.F., BLAUSTEIN, M.P., HODGKIN, A.L. and STEINHARDT, R.A.
/1969/: The influence of calcium on sodium
efflux in squid axons.
J.Physiol. 200: 431-458
- BAKER, P.F./1972/: Transport and metabolism of calcium
ions in nerve
Prog.Biophys.Molec.Biol. 24: 177-223

- BAKER, P.F. and CRAWFORD, A.C./1975/: A rate on the mechanism by which inhibitors of the sodium pump accelerate spontaneous release of transmitter from motor nerve terminals.
J.Physiol. 247: 209-226
- BARBEAU,/1968/: Effect of phenothiazines on dopamine metabolism and biochemistry of Parkinson's disease
Agressologie, 9: 195-200
- BASS, L. and MOORE, W.J./1966/: Electrokinetic mechanism of miniature post synaptic potentials
Proc.Nat.Acad.Sci. 55: 1214
- BEANI, L., BIANCHI, Clementina, and CREMA, A./1969/:
The effect of catecholamines and sympathetic stimulation on the release of acetylcholine from the guinea-pig colon
Br.J.Pharmac. 36: 1-17
- BELLEAU, B./1966/: Steric effects in catecholamine interactions with enzymes and receptors.
Pharm.Rew. 18: 131-140
- BELLEAU, B./1967/: Stereochemistry of adrenergic receptors: on the molecular mechanism of action of catecholamines and antiadrenergic drugs at receptor level.
Ann.N.Y. Acad.Sci. 139: 580-605
- BENNETT, A./1965/: Effect of gastrin on isolated smooth muscle preparations
Nature, 208: 170-173
- BENNETT, A., GARRETT, J.R. and HOWARD, E.R./1968/:
Adrenergic anyenteric nerves in Hirschprung's disease
Br.Med.I. 1: 487-489

- BENNETT, M.R. and McLACHLAN, E.M./1972/: An electrophysiological analysis of preganglionic nerve terminals
J. Physiol. 221: 657-668
- BENNETT, M.R. and McLACHLAN, E.M./1972/: An electrophysiological analysis of the synthesis of acetylcholine in preganglionic nerve terminals
J. Physiol. 221: 669-682
- BERGER, W./1963/ : Pfluegers Arch. Gesamte Physiol. Menschen Tiere 277: 570
- BERTACCINI, G., DE CARO, F., ENDEAN R. et al /1968/: The actions of caerulein on the smooth muscle of the gastro-intestinal tract and the gall bladder
Br. J. Pharmacol. 34: 291-310
- BERTLER, A. and ROSENGREEN, E./1959/: Occurrence and distribution of dopamine in brain other tissues
Experientia 15: 10-11
- BIRKMAYER, W. and HORNYKIEWICZ, O./1961/: The L-3,4-dioxyphenylalanine /DOPA/-effect in Parkinson-akinesia
Wien, Klin. Wschr. 73: 787-788
- BIRKMAYER, W. and RIEDERER, P./1976/: Report of the Vth International Symposium on Parkinson's Disease-Recent advances in the research of Parkinsonism
J. of Neural Transmission 38: 83-87
- BIRKS, R., and MACINTOSH, F.C./1961/: Acetylcholine metabolism of a sympathetic ganglion
Can. J. Biochem. Physiol. 39: 787-827
- BIRKS, R.I./1963/: The role of sodium ions in the metabolism of acetylcholine
Can. J. Biochem. Physiol. 41: 2573-2597

- BIRKS, R.J. and COHEN, M.W./1968/: The action of sodium pump inhibitors on neuromuscular transmission
Proc.R.Soc.B. 170: 381-399
- BIRKS, R.I./1971/: Effects of stimulation on synaptic vesicles in sympathetic ganglia, as shown by fixation in the presence of Mg^{2+}
J.Physiol. 216: 26-28.P.
- BIRKS, R.J. and FITCH, S.J.G./1974/: Storage and release of acetylcholine in a sympathetic ganglion
J.Physiol. 240: 125-174
- BLAIR, E.L., HARPER, A.A., LAKE, H.J., et al./1961/: A simple method of preparing gastrin
J.Physiol. 156: 11-13
- BLAUSTEIN, M.P. and HODGKIN, A.L./1969/: The effect of cyanide on the efflux of calcium from squid axons
J.Physiol./Lond./ 200: 497-527
- BLAUSTEIN, M.P. and WEISMANN, W.P./1970/: Effect of sodium ions on calcium movements in isolated synaptic terminals
Proc.Nat.Acad.Sci.USA 66: 664-671
- BLAUSTEIN, M.P. and OBORN, C.J./1975/: The influence of sodium on calcium fluxes in pinched-off nerve terminals in vitro
J.Physiol. 247: 657-686
- BLAUSTEIN, M.P. and GOLDRING, J.M./1975/: Membrane potentials in pinched-off presynaptic nerve terminals monitored with a fluorescence probe: evidence that synaptosomes have potassium diffusion potentials
J.Physiol. 247: 589-615
- BLOOM, COSTA, SALMOIRAGHI, /1964/: Analysis of individual rabbit olfactory bulb neuron responses to the microelectrophoresis of acetylcholine, norepinephrine and serotonin synergists, and antagonists
J.Pharmacol.Exp.Ther. 146: 16-23

- BOLTON, T.B./1971/: Electrophysiological evidence of electrogenic sodium pump in the longitudinal muscle of guinea-pig ileum and its involvement in the response to acetylcholine
J.Physiol./London/ 218: 58-59
- BOLTON, T.B./1972/: The depolarizing action of acetylcholine or carbachol in intestinal smooth muscle
J.Physiol. 220: 647-671
- BOLTON, T.B./1973/: Effects of electrogenic sodium pumping on the membrane potential of longitudinal smooth muscle from terminal ileum of guinea-pig.
J.Physiol. 228: 693-712
- BORN, G.V.R. and BÜLBRING, E./1956/: The movement of potassium between smooth muscle and the surrounding fluid
J.Physiol. 131: 690-703
- BOSE, D., and INNES, J.R./1972/: Isoprenaline-induced relaxation of smooth muscle not due to electrogenic sodium pumping
Can.J.Physiol.Pharmacol. 50: 378-380
- BOZLER, E./1940/: An analysis of the excitatory and inhibitory effects of sympathetic nerve impulses and adrenaline on visceral smooth muscle
Am.J.Physiol. 130: 627-634
- BOWMAN, W.C. and RAPER, C./1967/: Adrenotropic receptors in ebeta muscle.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 139: 141-153
- BRITTEN, J.S. and BLANK, M./1968/: Thallium activation of the $\text{Na}^+ + \text{K}^+$ -activated ATP-ase of rabbit kidney
Biochem.Biophys.Acta 159: 160-166
- BROWN, G.L. and FELDBERG, W./1936/: The activity of potassium on the superior cervical ganglion of the cat
J.Physiol. 86: 290-305
- BROWN, G.L. and FELDBERG, W./1936/: The acetylcholine metabolism of a sympathetic ganglion
J.Physiol. 88: 265-283

- BROWN, D.A./1966/: Electrical responses of cat superior cervical ganglia in vivo to some stimulant drugs and their modification by hexamethonium and hyoscine
Br.J.Pharmac. 26: 538-551
- BROWN, D.A., BROWNSTEIN, M.J. and SCHOLFIELD, C.N./1969/:
On the nature of the drug induced after hyperpolarization in isolated rat ganglia
Br.J.Pharmac. 37: 511-513
- BROWN, D.A., BROWNSTEIN, M.J. and SCHOLFIELD, C.N./1972/:
Origin of the after hyperpolarization that follows removal of depolarizing agents from the isolated superior ganglion of the rat
Br.J.Pharmac. 44: 651-671
- BROWN, D.A., and SCHOLFIELD, C.N./1974/: Changes of intracellular sodium and potassium ion concentrations in isolated rat superior cervical ganglia induced by depolarizing agents
J.Physiol. 242: 307-319
- BURNSTOCK, G./1958/: The action of adrenaline on excitability and membrane potential in the taenia coli fo the effect of DNP on this action and on the action of acetylcholine
143: 183-194
- BURNSTOCK, G., MACPBELL, G., SATCHELL, D. and Anne SMYTHE
/1970/:
Evidence that adenosine tryphosphate on a related nucleotide is the transmitter substance released by non-adrenergic inhibitory nerves in the gut
Br.J.Pharmac. 40: 668-688
- BURNSTOCK, G./1972/: Purinergic nerves
Pharmac.Rev. 24: 509-580

- BÜLBRING, E./1954/: Membrane potentials of smooth muscle fibres in the taenia coli of the guinea-pig
J. Physiol., London, 125: 302-315
- BÜLBRING, E., /1962/: Electrical activity in intestinal smooth muscle
Physiol. Rev. 42: Suppl. 5. 160-174
- BÜLBRING, E. and KURIYAMA, H./1963/: Effects of changes in ionic environment on the action of acetylcholine and adrenaline on the smooth muscle cells of guinea-pig taenia coli
J. Physiol. Lond. 166: 59-74
- BÜLBRING, E., GOODFORD, P.J. and SETEKLIEV, J./1966/:
The action of adrenaline on the ionic content and on the sodium and potassium movements in the smooth muscle of the guinea pig taenia coli
Brit. J. Pharmacol. Chemotherap. 28: 296-307
- BÜLBRING, E. and TOMITA, T./1969/: Increase of membrane conductance by adrenaline in the smooth muscle of guinea pig taenia coli
Proc. Roy. Soc./London/ Ser. B. 172: 89-102
- BÜLBRING, E. and TOMITA, T./1970/: Effects of calcium removal on the smooth muscle of the guinea-pig taenia coli
J. Physiol./London/ 210: 217-232
- CALDWELL, P.C., HODGKIN, A.L., KEYNES, R.D. and SHAW, T.J.
/1960/: The effects of injecting "energy-rich" phosphate compounds on the active transport at ions in the giant axons of Loligo
J. Physiol./London/ 152: 561-590
- CALDWELL, P.C., HODGKIN, A.L., KEYNES, R.D. and SHOW, T.J.
/1960/: Partial inhibitor of the active transport of cations in the giant axons of Loligo
J. Physiol./Lond./ 152: 591-600

- CARROLL, P.T. and BUTERBAUGH, G.G./1975/: High
affinity choline transport in guinea pig
brain and the effect of norepinephrine
J. of Neurochem. 24: 917-924
- CASTEELS, R. /1966/: The action of ouabain on the
smooth muscle cells of the guinea-pigs
taenia coli
J. Physiol./London/ 184: 131-142
- CASTEELS, R./1969/: Calculation of the membrane potential
in smooth muscle cells of the guinea-pig
taenia coli by the Goldman equation
J. Physiol. /London/ 205: 193-208
- CASTEELS, R., DROOGMANS, G. and HENDRICKY, H./1971/:
Membrane potential of smooth muscle cells in
J. Physiol./London/ 217: 281-295
- CASTEELS, R., DROOGMANS, G. and HENDRICKY, H./1971/:
Electrogenic sodium pump in smooth muscle
cells of the guinea-pig's taenia coli
J. Physiol. 217: 293-313
- CASTEELS, R., DROOGMANS, G. and HENDRICKY, H./1971/:
Membrane potential of smooth muscle cells
in K-free solution
J. Physiol./London/ 217: 281-293
- CASTEELS, R./1971/: The distribution of chloride ions
in the smooth muscle cells of the guinea-pig's
taenia coli
J. Physiol. 214: 225-243
- CASTEELS, R., DROOGMANS, G. and HENDRICKY, H./1973/:
Active transport and resting potential in
smooth muscle cells
Phil. Trans. R. Soc. Lond. B. 265: 47-56

- CARLSSON, A./1969/: Pharmacology of synaptic monoamine transmission
Progr. Brain. Res. 31: 53-59
- CHRIST, D.D. and NISHI, S./1969/: Presynaptic action of epinephrine on sympathetic ganglia
Life Sci. 8: 1235-1238
- CHRIST, D.D. and NISHI, S./1971/: Site of adrenaline blockade in the superior cervical ganglion of the rabbit
J. Physiol. Lond. 213: 107-117
- COLLIER, B./1969/: The preferential release of newly synthesized transmitter by a sympathetic ganglion
J. Physiol. 205: 341-352
- COLLIER, B. and MCINTOSH, F.C./1969/: The source of choline for acetylcholine synthesis in a sympathetic ganglion
Can. J. Physiol. Pharmacol. 47: 127-135
- CONNELLY, C.M./1959/: Recovery processes and metabolism of nerve
Rev. Mod. Phys. 31: 475-484
- COSTA, M. and GABELLA, G./1971/: Adrenergic Innervation of the Alimentary Canal
Z. Zellforsch. 122: 357-377
- COTTERRELL, D. and WHITTAM, R./1972/: The uptake and hydrolysis of p-nitrophenyl phosphate by red cells in relation to ATP hydrolysis by the sodium pump
J. Physiol. 233: 779-802
- COOKE, W.J. and ROBINSON, J.D./1971/: Factors influencing calcium movements in rat brain slices
Am. J. Physiol. 221: 218-225

- COOKE, J.D. and QUASTE, D.M./1973/: Transmitter release
by mammalian motor nerve terminals in response
infocal polarization
J.Physiol./Lond./ 228:377-405
- COOMBS, J.S., ECCLES, J.C. and FATT, P./1955/: The
electrical properties of the motoneurone membrane
J.Physiol./London/ 130:291-325
- CREMA, A. DEL TACCA, M., FRIGO, G.M. and LECCHINI, S./1968/:
Presence of a non-adrenergic inhibitory
system in the human colon
Gut, 9: 633-637
- CROSS, S.B., R.D.KEYNES and RYBOVA, R./1965/: The
coupling of sodium efflux and potassium influx
in frog muscle
J.Physiol./London/ 181/: 865-880
- CURTIS, D.R. and FELIX, D./1971/: The effect of
Bicuculline upon synaptic inhibition in the
cerebral and cerebellar cortices of the cat
Brain Res. 34:301-321
- CSILLIK, B., KÁLMÁN, Gy. and KNYIHÁR, E./1967/: Adrenergic
nerve endings in the feline cervical superior
ganglion
Experientia 23: 477-480
- CSILLIK, B. and BENSE, S./1971/: Function-dependent
alterations in the distribution of synaptic
vesicles
Acta Biol.Acad.Sci.Hung. 22: 131-139
- CSILLIK, B./1974/: Synaptochemistry. Outlines and scope
of a discipline
J.of Neural Transmission 11:13-42

- DALE, H.H./1914/1915/: The action of certain esters and ethers of choline, and their relation to muscarine
J.Pharmacol.Exp.Ther. 6: 147-190
- DALE, H.H. and EWINS, A.J./1914/: Choline esters and muscarine
Proc.Physiol.Soc. 48: 24-25
- DALE, H.H. and FELDBERG, W./1934/a/: The chemical transmitter of vagus effects to the stomach
J.Physiol./Lond./ 81: 320-334
- DALE, H.H. and FELDBERG, W./1934/b/: The chemical transmitter of nervous stimuli to the sweat glands of the cat
J.Physiol./Lond./ 82: 121-128
- DALE, H.H., FELDBERG, W. and VOGT, M./1936/: Release of acetylcholine at voluntary nerve endings
J.Physiol./Lond./ 86: 353-380
- DALE, Sir Henry /1958/: Arthur James Ewins. Biographical Memoirs of Fellows of the Royal Society, London, 4 of New Series: 81-92
- DAY, M. and VANE, J.R./1963/: An analysis of the direct and indirect actions of drugs on the isolated guinea-pig ileum
Brit.J.Pharmacol. 20: 150-170
- DAY, M. and VANE, J.R./1963/: An analysis of the direct and indirect actions of drugs on the isolated guinea-pig ileum
Br.J.Pharmac.Chemother. 20: 150-170
- DAWES, P.M. and VIZI, E.S./1973/: Acetylcholine release from the rabbit isolated superior cervical ganglion preparation
Br.J.Pharmac. 48: 225-232

- DE GROAT, W.C. and VOLLE, R.L./1966/: The action of
the catecholamines on transmission in the
superior cervical ganglion of the cat
J.Pharmac.exp.Ther., 154: 1-13
- DE JONG /1945/: Experimental catatonia in rats
produced by centrifugation
J.Comp.Psychol. 38: 17-26
- DEL CASTILLO, J. and KATZ, B./1954/: The effect of
magnesium on the activity of motor nerve
endings
J.Physiol. 124: 553-559
- DEL CASTILLO, J. and KATZ, B./1955/: On the localization
of acetylcholine receptors
J.Physiol. 128: 157-181
- DEL CASTILLO, J. and KATZ, B./1957/: In Microphysiologie
comparée des éléments excitables
C.N.R.S. Paris, 67: 245-258
- DEL TACCA, M., SOLDANI, G. and CREMA, A./1970/: Experiments
on the mechanism of action of caerulein at the
level of the guinea-pig ileum and colon
Agents Actions, 1: 176-181
- DEL TACCA, M., SOLDANI, G., SELLI, M. and CREMA, A./1970/:
Action of catecholamines on release of
acetylcholine from human taenia coli
Europ.J.Pharmac. 9: 80-84
- DIPOLO, R./1973/: Calcium efflux from internally dialyzed
squid giant axons
J.Physiol. 62: 575
- DOUGLAS, W.W. and RUBIN, R.B./1963/: The mechanism of
catecholamine release from the adrenal medulla
and the role of calcium in stimulus-secretion
coupling
J.Physiol. 167: 288-310

- DOUGLAS, W.W. and RUBIN, R.B./1964/: Stimulant action of barium on the adrenal medulla
Nature, London, 203:305-307
- DOUGLAS, W.W. and POISNER, A.M./1966/: On the relation between ATP splitting and secretion in the adrenal chromaffin cell: extrusion of ATP /unhydrolysed/ during release of catecholamines
J. Physiol./Lond./183: 249-256
- DRURY, A.N. and SZENTGYÖRGYI, A./1929/: The physiological activity of adenine compounds with especial reference to their action upon the mammalian heart
J. Physiol./Lond./ 68:213-237
- DUDEL, J. and KUFFLER, S.W./1961/: Presynaptic inhibition at the crayfish neuromuscular junction
J. Physiol. 155:543-562
- DUN, N. and NISHI, S./1974/: Effects of dopamine on the superior cervical ganglion of the rabbit
J. Physiol. 239: 155-164
- DURBIN, R.P. and JENKINSON, D.H./1965/: The effects of carbachol on the permeability of depolarized smooth, smooth muscle to inorganic ions
J. Physiol./Lond./ 157: 74-89
- ECCLES, J.C., ECCLES, R.M. and MAGNI, F./1961/: Central inhibitory action attributable to presynaptic depolarization by muscle afferent volley
J. Physiol. 159: 147-166
- ECCLES, J.C., ECCLES, R.M. and MAGNI, /1961/: Monosynaptic excitatory action on motoneurons regenerated to antagonistic muscles
J. Physiol./Lond./ 154:68-88
- ECCLES, R.R.M. and LIBET, B./1961/: Origin and blockade of the synaptic responses of curarized sympathetic ganglia
J. Physiol. 157:484-503

- ECCLES, J.C./1964/: The physiology of synapses
Berlin-Göttingen-Heidelberg, Springer Verlag
- ECCLES, J.C./1973/: The understanding of the brain
McGraw-Hill Book Company, New York
- EHRINGER, H. and HORNYKIEWICZ, O./1960/: Distribution
of noradrenaline and dopamine /3-hydroxy-
tyramine/ in the human brain and their
behavior in diseases of the extrapyramidal
system
Klin.Wschr. 38:1236-1239
- EHINGER, B., FALCK, B. and SPORRONA, B./1970/: Possible
axo-axonal synapses between peripheral
adrenergic and cholinergic nerve terminals
Z.Zellforsch, 107: 508-521
- EIDE, JURNA and LUNDBERG/1968/: "Conduction Measurements
from Motoneurons during presynaptic inhibition"
in C. von Euler, S. Skoglund and V. Söderberg
/eds/, Structure and Function of Inhibitory
Neuronal Mechanism, Pergamon, New York, p.215
- EKSBORG, S. and PERSSON, B.A./1974/: Photometric
determination of acetylcholine and choline
after selective isolation by ion-pair column
chromatography
in Choline and Acetylcholine ed. by
I.Hanin, Raven Press, New York. pp. 181-193
- ELMQUIST, D. and QUASTEL, D.M.J./1965a/: Presynaptic action
of hemicholinium at the neuromuscular junction
J.Physiol. 177:463-482
- ELMQUIST, D. and QUASTEL, D.M.S./1965b/: A quantitative
study of end-plate potentials in isolated human
muscle
J.Physiol. 178: 505-529

- ELMQUIST, D. and FELDMAN, D.S./1965/: Spontaneous activity at a mammalian neuromuscular junction in tetrodotoxin
Acta Physiol. scand. 64: 475-477
- ELMQUIST, D. and FELDMAN, D.S./1965/: Calcium dependence of spontaneous acetylcholine release at mammalian motor nerve terminals
J. Physiol. 181: 487-497
- EMMELIN, N. and McINTOSH, F.C./1956/: Release of acetylcholine from perfused sympathetic ganglia and skeletal muscles
J. Physiol. 131: 477-496
- ERNST, A.M./1965/: Relation between the structure of cocaine Methoxyphenylaminoderivatives and the occurrence of a hypokinetic rigid syndrome
Psychopharmacologia 7: 383-320
- ESCUETA, A.V./1974/: The freezing lesion. II. Potassium transport within nerve terminals isolated from epileptogenic foci
Brain. Res. 78: 223-237
- ESPLIN, D.W., ESPLIN, B.A. and CAPEK, R./1973/: Rates of transmitter turnover at peripheral and central synapses estimated by electrophysiological techniques
in: Chemical modulation of brain function
ed. by
H.C. Sabelli, Raven Press, New York, pp. 85-93
- FARNEBO, L.O. and HAMBERGER, B./1971/: Drug-induced changes in the release of ^3H -noradrenaline from field stimulated rat iris
Br. J. Pharmacol. 43: 97-106

- FATT, P. and KATZ, B./1951/: An analyzis of the
end-plate potential recorded with an
intra-cellular electrode
J.Physiol. 115: 320-370
- FATT, P. and KATZ, B./1950/: Some observation on
biological noise
Nature, 166:597-598
- FATT, P. and KATZ, B. /1952/: The effect of sodium
ions on neuromuscular transmission
J.Physiol. 118: 73-81
- FEHÉR, E. and VAJDA, J./1974/: Regeneration analysis
of the extrinsic nerve elements of the
small intestine
Acta Anat. 87: 97-109
- FELDBERG, W., MINZ, B., and TSUTZIMURA, H./1933/: The
mechanism of the nervous discharge of
adrenaline
J.Physiol./Lond./ 80: 15
- FELDBERG, W. and GADDUM, J.H./1934/: The chemical
transmitter at synapses in a sympathetic
ganglion
J.Physiol./Lond./ 81: 305-319
- FELDBERG, W./1968/: Letter to the author cit.B.
Holmstedt
In: Cholinergic mechanisms ed. by P.G.
Waser, Rasen Press, New York, 1975.pp. 1-21
- FINKELMAN, B./1930/: On the nature of inhibition in
the intestine
J.Physiol. /Lond./ 70:145-157
- FISCHER, H.D., SCHWARZENFELD, I. and OELSZNER, W./1974/:
Die Bedeutung von Membranfunktion für die
mit Arecolin stimulierte Azetylcholin-
synthese in Endhirnschnitten der Ratte
Acta biol.med.germ. 32: 535-543

- FLECKENSTEIN, A., GRÜN, G., TRITTHART, H. and BYON, K.
 /1971/: Uterus-Relaxation durch hochaktive
 Ca^{++} antagonistische Hemmstoffe der
 elektro-mechanischen Koppelung wie Isoptin
 /Verapamil Iproveratril/, Substanz D 600
 und Segontin /Prenylamin/
 Klin. Wsch. 49:32-41
- FORMBY, B. and CLAUSEN, J. /1968/: Comparative studies
 of K^{+} -p-nitrophenylphosphatase and Na
 K-ATPase in synaptosomes of rat brain
 Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 349:909-919
- FOLDES, F.F., ZSIGMOND, E.K., FOLDES, V.M. and ERDOS, E.G.
 /1962/: The distribution of acetylcholinesterase
 and butyrylcholinesterase in the human brain
 J. of Neurochem. 9: 559-572
- FRASER, T.R. /1863/: On the characters, actions, and
 therapeutical uses of the ordeal bean of
 Calabar /Physostigma venenosum, Balfour/
 Edinburgh Med. J.: 36-56, 123-132, 235-248
- FRIGO, G.M., TACCA, M.D., LECCHINI, S. and CREMA, A. /1973/:
 Some observations on the intrinsic nervous
 mechanism in Hirschprung's disease
 Gut, 144:35-40
- FRUMENTO, A.S. /1965/: Sodium pump: its electrical effects
 in skeletal muscle
 Science, 147:1442-1443
- FURNESS, J.B. /1970/: The origin and distribution of
 adrenergic nerve fibres in the guinea-pig colon
 Histochemie 21:295-306
- FURNESS, J.B. and COSTA, M. /1974/: The adrenergic innervation
 of the gastrointestinal tract
 in Reviews of Physiology, vol. 69. pp. 1-51
- FURSHPAN, E.J. /1964/: "Electrical transmission" at an
 excitatory synapse in a vertebrate brain
 Science, 144: 878-880

- FURSHPAN, E.J. and POTTER, D.D. /1968/: Low-resistance junctions between cells in embryos and tissue culture Current Topics in Developmental Biology, Vol 3.
Ed. A.A. Moscona, and A. Monroe, pp. 95-127
- FUXE, K., HAMBERGER, B. and HÖKFELT, T. /1968/:
Distribution of noradrenaline nerve terminals in cortical areas of the rat
Brain Res. 8: 125-131
- FÜHNER, H. /1918a/: Untersuchungen über den Synergismus von Giften
Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol. 82: 51-80
- FÜHNER, H.G. /1918b/: Der toxikologische Nachweis d. Physostigmins
Biochem. Z., 92: 347-354
- GABELLA, G. /1970/: Electron microscopic observations on the innervation of the intestinal inner muscle layer
Experientia 26: 44-46
- GABELLA, G. /1971/: Synapses of adrenergic fibres
Experientia 27: 280-281
- GABELLA, G. /1972/: Fine structure of the myenteric plexus in the guinea-pig ileum
J. Anat. III. 69-97
- GANNON, B.J., NOBLETT, H.R. and BURNSTOCK, G. /1969/:
Adrenergic innervation of bowel in Hirschprung's disease
Br. Med. J. 3: 338-340
- GARAMVOLGYI, N., VIZI, E.S. and KNOLL, J. /1971/: The regular occurrence of thick filaments in stretched mammalian smooth muscle
J. Ultrastructure Research 34: 135-143

- GARAY, R.P. and GARRAHAN, P.J./1973/: The interactions of sodium and potassium with the sodium pump in red cells
J.Physiol./Lond./ 231: 297-325
- GARCIA, A.G. and KIRPEKAR, S.M./1973/: Release of noradrenaline from cat spleen by sodium deprivation
Br.J.Pharmacol. 47: 729-747
- GARCIA, A.G. and KIRPEKAR, S.M./1975/: On the mechanism of release of norepinephrine from cat spleen slices by sodium deprivation and calcium pretreatment
J.Pharmac.Exp.Ther. 192: 343-350
- GARRETT, J. and SONSA, C./1963/: Effect of Gvanethidine on Smooth Muscles
Arzneimittel-Forsch. 13: 125-130
- GARRETT, J.R. and HOWARD, E.R./1969/: Histochemistry and the pathology of Hirschsprung's disease
Proc.roy.microsc.Soc. 4: 76-78
- GARRAHAN, P.J. and GLYNN, J.M./1965/: Uncoupling the sodium pump
Nature, /Lond/ 207: 1098-1099
- GARRAHAN, P.J. and GLYNN, I.M./1967/: The behavior of the sodium pump in red cells in the absence of external potassium
J.Physiol./London/ 192: 159-237
- GÁRDOS, G./1954/: Akkumulation der Kaliumionen durch menschliche blutkörperchen
Acta Physiologica 6: 191-199
- GÁRDOS, G. and STRAUB, F.B./1957/: Über die rolle Adenosin-triphosphorsäure /ATP/ in der K-permeabilität der menschlichen roten blutkörperchen
Acta Physiol. Acad.Sci.Hung. 12: 1-8

- GERRARD, A.W./1875/ : Alkaloid and active principle
of jaborandi
Pharm.J. 5: 865
- GERSHON, M.D. /1967/: Effects of tetrodotoxin on
innervated smooth muscle preparation
Br.J.Pharmac.Chemother, 29:259-279
- GILBERT, I.C., WYLLIE, M.G. and DAVISON, D.V./1975/:
Nerve terminal ATP-ase as possible trigger
for neurotransmitter release
Nature, 255:237-238
- GLITSH, M.G., REUTER, R.H. and SCHOLZ, H./1970/: The
effect of the internal sodium concentration
on calcium fluxes in isolated guinea-pig
anricles
J.Physiol. 209: 25-43
- GLYNN, I.M./1962/: Activation of adenosinetriphosphatase
activity in a cell membrane by external
potassium and internal sodium
J.Physiol. /London/ 160: 18-19D
- GLYNN, I.M./1968/: Membrane ATP-ase and cation transport
Br.med.Bull. 24:165-180
- GLYNN, I.M., LEW, V.L. and LÜTHI, H./1970/: Reversal of
the potassium entry mechanism in red cells,
with and without reversal of the entire pump
cycle
J.Physiol./Lond./ 207: 371-391
- GLYNN, I.M. and HOFFMANN, I.F./1971/: Nucleotide
requirements for sodium-sodium exchange
catalysed by the sodium pump in human red cells
J.Physiol./Lond./ 218: 239-256
- GLYNN, I.M., HOFFMAN, I.F. and LEW, V.L./1971/: Some partial,
reactions of the sodium pump
Phil.Trans.R.Soc.B. 262: 91-102

- GODFRAIND, T., KOCH, M.C. and VERBEKE, N./1974/: The action of EGTA on the catecholamine stimulation of rat brain Na-K-ATPase
Biochem.Pharm. 23: 3505-3511
- GODFRAIND, T., KOCH, M.C. and VERBEKE, N./1974/: The action of EGTA on the catecholamines stimulation of rat brain Na-K-ATPase
Biochem.Pharmac. 23:3505-3511
- GOLDBERG, A.M. and K.McCAMAN, R.E./1973/: The determination of picomole amount os acetylcholine in mammalian brain
J.of Neurochem. 20: 1-8
- GREGORY, R., HARDY, P.M., JONES, D.S. et al./1964/: The antral hormone gastrin. Structure gastrin Nature, 204:931-933
- GREGORY, R.A. and TRACY, H.J./1964/: The constitution and properties of two gastrins extracted from hog antral mucosa. I. The isolation of two gastrins from hog antral mucosa. II. The properties of two gastrins isolated from hog antral mucosa
Gut 5:103-117
- GRUNDFEST, H.C.Y., KAO and ALTAMIRANO, M./1954/: Bioelectric effects of ions microinjected into the giant axon of Loligo
J.Gen.Physiol. 38:245-282
- HAMLIN, L.H./1963/: An electron microscope study of pyramidal neurons in the Ammon's horn of the rabbit
J.Anat./lond./ 97:189-201
- HANIN, I., MASSARELLI, R. and COSTA, /1972/: An approach to the in vivo study of acetylcholine turnover in rat salivary glands by radio gas chromatography
J. of Pharm.Exp.Ther. 181: 10-18

- HANIN, I./1974/: Choline and acetylcholine: handbook
of chemical assay methods
Raven Press. New York
- HARDY, M.E./1 /: Sur le jaborandi /Polycarpus
pinnatus/
Bull.Soc.Chim. de Paris, 24: 497-500
- HARRISON, D.C., CHIDSEY, C.Y., GOLDMAN, K. and BRAUNWALD, E.
/1963/:
Circulation Res. 12: 256-263
- HARVEY, A.M. and McINTOSH, F.C./1940/: Calcium and
synaptic transmission in a sympathetic
ganglion
J.Physiol./Lond./ 97: 408-416
- HÁMORI, J./1974/: Az idegsejtek közötti kapcsolatok
kialakulásának kísérletes morfológiai vizs-
gálata
MTA Biol.Oszt.Közl. 17: 59-102
- HAGGENDAL, J. and MALMFORS, T./1969/: The effect of
nerve stimulation on catecholamines taken up
in adrenergic nerves after reserpine
pretreatment
Acta Physiol.Scand. 75: 33-38
- HEDNER, P. and RORSMAN, G./1968/: Structures essential
for the effect of cholecystokinin on the
guinea pig small intestine in vitro
Acta Physiol.Scan. 74: 58-68
- HEDQVIST, P./1970/: Antagonism by calcium of the
inhibitory action of prostaglandin E₂ on
neurotransmission in the cat spleen
Acta physiol. scand. 80: 269-275

- HEILBRONN, E./1970/: Further experiments on the uptake of acetylcholine and atropine and the release of acetylcholine from mouse brain cortex slices after treatment with phospholipases
J. Neurochem. 17: 381-389
- HEXUM, T.D./1974/: Studies of the reaction catalyzed by transport /Na,K/ adenosine triphosphatase-I
Biochem. Pharmacol. 23: 3441-3447
- HIRST, G.D.S. and MCKIRDY, H.C./1974/: A nervous mechanism for descending inhibition in guinea-pig small intestine
J. Physiol. 238: 129-144
- HIRST, G.D.S. and MCKIRDY, H.C./1974/: Presynaptic inhibition at mammalian peripheral synapse?
Nature, 250: 430-431
- HIRST, G.D.S. and SILINSKY, E.M./1975/: Some effects of 5-hydroxytryptamine, dopamine and noradrenaline on neurones in the submucous plexus of guinea-pig small intestine
J. Physiol. 251: 817-832
- HODGKIN, A.L. and KATZ, B./1949/: The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of the squid
J. Physiol./Lond./ 108: 37-77
- HODGKIN, A.L./1951/: The ionic basis of electrical activity in nerve and muscle
Biol. Rev. 26: 339-409
- HODGKIN, A.L. and KEYNES, R.D./1955/: Active transport of cations in giant axons from Sepia and Loligo
J. Physiol./Lond./ 128: 28-60

- ILLÉS, P., HADHAZY, P., TORMA, Z., VIZI, E.S. and
KNOLL, J./1973/: The effect of number of
stimuli and rate of stimulation on the
inhibition by PGE, of adrenergic
transmission
Eur.J.of Pharm. 24: 29-36
- ILLÉS, P., VIZI, E.S. and KNOLL, J./1974/: Adrenergic
neuroeffector junctions sensitive and
insensitive to the effect of PGE, Pol.
J.Pharmacol.Pharm. 26: 127-136
- INTURISSI, C.E./1969/: Thallium-induced dephosphorylation
of a phosphorylated intermediate of the
/sodium thallium activated/ ATPase
Biochem.Biophys.Acta 178: 630-633
- IVERSEN, L.L./1967/: The uptake and storage of
noraeneline in sympathetic nerves
Cambridge, Univ. Press
- JACOBOWITZ, D./1965/: Histochemical studies of the
autonomic innervation of the gut
J.Pharmac.exp.Ther. 149: 358-464
- JAIN, M.K., STRICKHOLM, A and CORDES, E.H./1968/:
Reconstitution of an ATP-mediated active
transport system across black lipid
membranes
Nature, 222: 871-872
- JENDEN, D., CAMPBELL, B. and ROCH, M./1970/: Gas
chromatographic estimation of choline esters
in tissues
Analytical Biochemistry, 35: 209-211
- JIROUNEK, P. and STRAUB, W./1971/: The potential
distribution and the short - circuiting
factor in the sucrose gap
Biophysical Journal, 11: 1-10

- HODGKIN, A.L. and KEYNES, R.D./1956/: Experiments on
the injection of substances into squid giant
axons by means of a microsyringe
J. Physiol./Lond./ 131: 592-616
- HODGKIN, A.L. and KEYNES, R.D./1957/: Movements of
labelled calcium in squid giant axons
J. Physiol./Lond./ 138: 253-281
- HODGKIN, A.L./1964/: The conduction of the nervous
impulse
Liverpool University Press
- HOKIN, L.E. and DAHL, J.L./1972/: The sodium-potassium
adenosinetriphosphatase
In Metabolic Transport, Vol. VI/ed. L.E. Hokin/
pp. 269-315
- HOLMAN, M./1970/: Smooth Muscle,
pp. 244-288, Ed. by Bülbbring, E., Brading, A.,
Jones, A. and Tomita, T., London Arnold Ltd.
- HOLMSTEDT, B./1975/: Pages from the history of research
on cholinergic mechanisms
In Cholinergic Mechanisms, ed. by P.G. Waser,
Raven Press, New York, pp. 1-21
- HOWARD, E.R. and GARRETT, J.R./1970/: Histochemistry
and electronmicroscopy of rectum and colon
in Hirschsprung's disease
Proc. roy. Soc. Med. 63: 1264-1266
- HUBBARD, J.I., STENHOUSE, D. and ECCLES, R.M. /1967/:
Origine of synaptic noise
Science, 157: 330-331
- HUBBARD, J.I. and KWANBUNBUMPEN, S./1968/: Evidence for
the vesicle hypothesis
J. Physiol. 194: 407-420
- HUBBARD, J.I. and WILLIS, W.D./1968/: The effects of
depolarization of motor nerve terminals upon
the release of transmitter by nerve terminals
J. Physiol. 194: 381-405

- JONES, S.F. and KWANBUNBUMPEN, S./1968/: Evidence for
the vesicle hypothesis
J.Physiol. 194: 407-420
- JOÓ, F., LEVER, J.D., IVENS, C., MOTTRAM, B.R. and
PRESLEY, R./1971/: A fine structural and
electron histochemical study of axon
terminals in the superior cervical ganglion
after acute and chronic preganglionic
denervation
J.Anat. 110: 181-189
- JOWETT, H.A.D./1900a/: Pilocarpine and the alkaloids of
jaborandi leaves
J.Chem.Soc./Lond./ 77: 473-498
- JOWETT, H.A.D./1900b/: The constitution of pilocarpine.
Part. I.
J.Chem.Soc./Lond./ 78: 851-860
- YONEMURA, K. and SATO, M./1967/: The resting membrane
potential and cation movement in frog muscle
fibres after exposure to lithium ions
Japan J.Physiol. 17: 678-697
- YOSHIDA, H., NAGAL, K., OHASHI, T. and NAKAGAWA, Y./1969/:
 K^+ -dependent phosphatase activity observed
in the presence of both adenosine
triphosphate and Na^+
Biochim.Biophys.Acta 171: 178-185
- YOSHIMURA, K./1973/: Activation of Na^+ - K^+ -activated
ATP-ase in rat brain by catecholamines
J.Biochem. 74: 389-391
- KALIX, P./1971/: Uptake and release of calcium in rabbit
vagus nerve
Pflügers Arch.ges.Physiol. 326:1-14
- KAO, G.Y. and NISHIYAMA, A./1969/: Ion concentrations and
membrane potentials of myometrium during
recovery from colda
Am.J.Physiol. 217: 525-531

- KATZ, B. and THESLEFF, S./1957/: A study of the desensitization produced by acetylcholine at the motor endplate
J.Physiol. 138: 63-
- KATZ, B./1958/: Microphysiology of the neuromuscular junction
Johns Hopk.Hosp.Bull. 102: 275-312
- KATZ, B. and MILEDI, R./1965/: The measurement of synaptic delay and the time course of acetylcholine release at the neuromuscular junction
Proc.R.Soc.B. 161:483-495
- KATZ, B. and MILEDI, R./1965/: Release of acetylcholine from nerve terminal by electric pulses of variable strength and duration
Nature /London/ 207: 1097-1098
- KATZ, B. and MILEDI, R./1967/: Tetrodotoxin and neuromuscular transmission
Proc.roy.Soc.B. 167: 8-22
- KATZ, B. and MILEDI, R./1967/: The release of acetylcholine from nerve endings by grading electric pulses
Proc.roy.Soc./Biol./ 167:23-38
- KATZ, B. and MILEDI, R./1969/: Spontaneous and evoked activity of motor nerve endings in calcium Ringer
J.Physiol. 203:689-706
- KATZ, B. and MILEDI, R./1970/: Further study of the role of calcium in synaptic transmission
J.Physiol. 207:789-801
- KAZIC, T./1971/: Effect of adrenergic factors on peristalsis and acetylcholine release
Eu.J.Pharmacol. 16:367-373

- KERKUT, G.A. and THOMAS, R.C./1965/: An electrogenic sodium pump in snail nerve cells
Comp.Biochem.Physiol. 14: 167-183
- KERNAN, R.P./1962/: Membrane potential changes during sodium transport in frog sartorius muscle
Nature, 193:986-987
- KEYNES, R.D./1954/: The ionic fluxes in frog muscle
Proc.Roy.Soc.B. 142:359-382
- KEYNES, R.D. and RYBOVA, R./1963/: The coupling between sodium and potassium fluxes in frog sartorius muscle
J.Physiol./Lond./ 168:58.P.
- KEYNES, R.D. and RITCHIE, J.M./1965/: The movements of labelled ions in mammalian non-myelinated nerve fibres
J.Physiol. 179:333-367
- KIRPEKAR, I.C., PRAT, MARGARITA PUIG and WAKADE, A.R./1972/: Modification of the evoked release of noradrenaline from the perfused cat spleen by various ions and agents
J.Physiol. 221:601-615
- KIRPEKAR, S.M. and PUIG, M./1971/: Effect of flow-stop on noradrenaline release from normal spleens and spleens treated with cocaine, phentolamine or phenoxybenzamine
Brit.J.Pharmacol. 43:359-369
- KNOLL, J., ECSERY, Z., NIEVEL, J.G. and KNOLL, B./1964/: Phenylisopropyl-methylpropinylamin HCL, E-250 egy új hatásspektrumu pszichoenergetikum
MTA V.Oszt.Közl. 15:231-239

- KNOLL, J. and VIZI, E.S./1970/: Presynaptic inhibition of acetylcholine release by endogenous and exogenous noradrenaline at high rate of stimulation
Br.J.Pharmac. 40:554-555
- KNOLL, J. and VIZI, E.S./1971/: Effect of frequency of stimulation on the inhibition by noradrenaline of the acetylcholine output from parasympathetic nerve terminals
Br.J.Pharmac. 42:263-272
- KNOLL, J. and MAGYAR, K./1972/: Some puzzling pharmacological effects of monoamine oxidase inhibitors
In Monoamine Oxidases-New Vistas /Costa, E., and Sandler, M. eds./ /Adv.Biochem.Psychopharmacol.5/, pp.393-408, Raven Press, New York and North-Holland, Amsterdam
- KNOLL, J., SOMOGYI, G.T., Illés, P. and VIZI, E.S./1972/: Acetylcholine release from isolated vas deferens of the rat
Naunyn Schmiedeberg's Arch.Pharmacol. 274:198-202
- KNOLL, J./1976/: Analysis of the pharmacological effects of selective monoamine oxidase inhibitors in Monoamine oxidase and its inhibition
CIBA Foundation Symposium 39:135-161
- KOBAYASHI, M. and LIBET, B./1968/: Generation of slow postsynaptic potentials without increases in ionic conductance
Proc.Nat.Acad.Sci.USA 60:1304-1311
- KOPIN, I.J., BREESE, G.R., KRAUSS, K.R. and WEISE, V.K./1968/: Selective release of newly synthesized norepinephrine from the cat spleen during sympathetic nerve stimulation
J.Pharmac.exp.Ther. 161:271-278

- KOSTERLITZ, H. and WATT, A.J./1968/: Kinetic parameters of narcotic agonists and antagonists, with particular reference to N-allylnoroxymorphone /naloxone/
Br.J.Pharmac. 33:266-276
- KOSTERLITZ, H.W., LEES, G.M. and WALLS, D.I./1970/: Synaptic potentials recorded by the sucrose gap method from the rabbit superior cervical ganglion
Br. Pharmacol. 40: 275-293
- KOSTERLITZ, H.W., LYNDEN, R.J., and WATT, A.J./1970/: The effects of adrenaline, noradrenaline and isoprenaline on inhibitory α - and β -adrenoceptors in the longitudinal muscle of the guinea-pig ileum
Br.J.Pharmacol. 39:398-413
- KRNJEVIC, K. and MITCHELL, J.F./1961/: The release of acetylcholine in the isolated rat diaphragm
J.Physiol. 155:246-262
- KRONEBERG, G., OBERDORF, A., HOFFMEISTER, F. and WIRTH, W./1967/: Zur Pharmakologie von 2-/2,6-dimethylphenylamino/-4H-5,6-dihydro-1,3-thiazin/Bayer 1470/ eines Hemmstoffes adrenergischer und cholinergischer Neurone Naunyn Schmiedeberg's Arch.Pharmac. 256:257-580
- KUBA, K./1970/: Effects of catecholamines on the neuromuscular junction in the rat diaphragm
J.Physiol. 211:551-570
- KUCHII, M., MIYAHARA, J.T. and SHIBATA, S./1973/ ^3H -adenine nucleotide and ^3H -noradrenaline release evoked by electrical field stimulation, perivascular nerve stimulation and nicotine from the taenia of the guinea-pig caecum
Br.J.Pharmacol. 49:258-267

- KUFFLER, S.W./1942/: Electrical Potential Changes at an
Isolated Nerve-muscle Junction
J.Neurophysiol. 5:18
- KURIYAMA, H.K., OHSIMA and Y.SAKAMOTO/1971/: The
membrane properties of the smooth muscle of
the guinea-pig portal vein in isotonic and
hypertonic solution
J.Physiol./London/ 217:179-199
- LANGLEY, J.N./1876/: The action of pilocarpin on the
sub-maxillary gland of the dog
J.Anat.Physiol. 11:173-180
- LANGER, F.Z., ADLER, E. ENERO, M.A. and STEFANO, J.F.E.
/1971/: The role of the receptor in
regulating noradrenaline overflow by nerve
stimulation
Proc.Int.Union Physiol.Sci. 9:335
- LARIS, D.C. and LETCHWORTH, D.E./1962/: Cation influence
on inorganic phosphate production in human
erythrocytes
J.cell.comp.Physiol. 60:229-234
- LASTOWECKA, A. and TRIFARÓ, J./1974/: The effect of sodium
and calcium ions on the release of catecholamines
from the adrenal medulla: sodium deprivation
induces release by exocytosis in the absence of
extracellular calcium
J.Physiol./London/ 236: 681-705
- LEES, G.M. and WALLIS, P./1974/: Hyperpolarization of rabbit
superior cervical ganglion cells due to activity
of an electrogenic sodium pump
Br.J.Pharmac. 50:79-93

- LIANG, C.C. and QUASTEL, J.H./1969/: Effects of drugs on the uptake of acetylcholine in rat brain cortex slices
Biochem.Pharmacol. 18: 1187-1194
- LIBET, B./1970/: Generation of slow inhibitory and excitatory postsynaptic potentials
Fed.Proc. 29: 1945-1956
- LILEY, A.W./1956/: The quantal components of the mammalian end-plate potential
J.Physiol. 133: 571-581
- LINDMAR, R., LÖFFELHOLZ, K. and MUSCHOLL, E./1968/: A muscarinic mechanism inhibiting the release of noradrenaline from peripheral adrenergic nerve fibres by nicotinic agents
Brit.J.Pharmacol. 32: 280-294
- LIPSHUTZ, W., TUCH, A.F. and COHEN, S./1971/: A comparison of site of action of gastrin I on lower esophageal sphincter and antral circular smooth muscle
Gastroenterology 61: 454-460
- LISSAK, K./1939/: Liberation of acetylcholine and adrenaline by stimulating isolated nerves
Am.J.Physiol. 127: 263-271
- LOGAN, J.G. and D'DONOVAN, D.J./1975/: The effects of noradrenaline, 5-hydroxytryptamine and dopamine on synaptic membrane ATPase
J.Physiol. 250: 47-49.
- LOEWI, O. and NAVRATIL, E./1926/: Ueber humorale Uebertragbarkeit der Herznervenwirkung
XI.Mitteilung. Ueber den Mechanismus der Vaguswirkung von Physostigmin und Ergotamin
Pflügers Arch.Ges.Physiol. 214: 689-696

- LORENTO de NO, R.A./1947/: Study of nerve physiology
Studies Rockefeller Ints.Med.Res. 131
- LÖFFELHOLZ, K. and MUSCHOLL, E./1969/: A muscarinic
inhibition of the noradrenaline release
evoked by postganglionic sympathetic nerve
stimulation
Arch.exp.Path.Pharmakol. 265:1-15
- LÖFFELHOLZ, K. and MUSCHOLL, E./1970b/: Inhibition by
parasympathetic nerve stimulation of the
release of the adrenergic transmitter
Arch.exp.Path.Pharmakol. 267: 181-184
- LUNDBERG, A. and OSCARSSON, O./1952/: Anoxic
depolarisation of mammalian nerve fibres
Acta Physiol. 30. Suppl. 111:99-110
- LUNDBERG, A./1952/: Adrenaline and transmission in the
sympathetic ganglion of the cat
Acta physiol. scand. 26:252-263
- MACINTOSH, F.C./1938/: Liberation of acetylcholine
by the perfused superior cervical ganglion
J.Physiol. /Lond./ 94:155-169
- MAITRE, L., DELINI-STULA, A. and WALDMEIER, P.C./1976/:
Relations between the degree of monoamine
oxidase inhibition and some
psychopharmacological responses to monoamine
oxidase inhibitors in rats. X in Monoamine
oxidase and its inhibition
CIBA Foundation Symposium 39:247-271
- MANN, P.J.G., TENNENBAUM, M. and QUASTEL, J.H./1959/:
Acetylcholine metabolism in the central
nervous system; the effects of potassium and
other cations on acetylcholine liberation
Biochem.J. 33: 822-835

- MARAZZI, A.S./1939/: Electrical studies on the pharmacology of autonomic synapses. II. The action of a sympathomimetic drug /epinephrine/ on sympathetic ganglia J.Pharmac.exp.Ther. 63: 394-404
- MASLOVA, A.F./1974/: Quantitative determination of acetylcholine in biological tissues by the method of polarographic analysis utilizing a rotating platinum electrode. in Choline and Acetylcholine ed. by I. Hanin, Raven Press, New York, pp.215-230
- McAFEE, D.A. and GREGGARD, P./1972/: Adenosine 3',5'-monophosphate: electrophysiological evidence for a role in synaptic transmission Science, 178: 310-312
- McDOUGAL, M.D. and WEST, G.B./1952/: The action of isoprenaline on intestinal muscle Archs.int.Pharmacodyn.Thér. 90: 86-92
- McDOUGAL, M.D. and WEST, G.B./1954/: The inhibition of the peristaltic reflex by sympathomimetic amines Br.J.Pharmac.Chemother. 9: 131-137
- McILWAIN, H./1972/: Regulatory significance of the release and action of adenine derivatives in cerebral system Bioch.Soc.Symp. 36: 69-85
- McINTOSH, F.C. and PERRY, W.L.M./1950/: Biological estimation of acetylcholine Meth.Med.Res. 3: 78-92
- McISAAC, R.J./1966/: Ganglionic blocking properties of epinephrine and related amines Int.J.Neuropharmac. 5: 15-26

- McLENNAN, H. and YORK, D.H./1966/: Cholinergic mechanism
in the caudate nucleus
J.Physiol./London/ 187: 163-175
- MILEDI, R. and SLATER, C.R./1966/: The action of calcium
on neuronal synapses in the squid
J.Physiol./Lond./ 184: 473-498
- MILEDI, R./1973/: Transmitter release induced by
injection of calcium ions into nerve terminals
Proc.R.Soc.B. 183: 421-423
- MORITOKI, H., MORITA, M. and KANBE, T./1976/: Effects of
methylxanthines and imidazole on the
contractions of guinea-pig ileum induced by
transmural stimulation
Eu.J. of Pharmacol. 35: 185-198
- MÓZSIK, GY., NAGY, L. KUTAS, J. and TÁRNOK, F./1972/: The
mediating mechanisms of cholinergic central
effects in the human gastric mucosa
Acta Physiol.Hung.Acad.Sci. 41: 413
- MULLINS, L.J. and BRINELY, F.J./1969/: Potassium fluxes
in dialysed squid axons
J.Physiol. 53: 704-740
- NAKAJIMA, S. and TOKALTASHI, K./1966/: Post-tetanic hyper-
polarization and electrogenic Na pump in
stretch receptor neurone of crayfish
J.Physiol./London/ 187: 105-127
- NAKAJIMA, S. and ONODERA, K./1969/: Membrane properties of
the stretch receptor neurones of crayfish with
particular reference to mechanisms of sensory
adaptation
J.Physiol./London/ 200: 161-185
- NARAHASHI, T., MOORE, J.W. and SCOTT, W.R./1964/:
Tetrodotoxin blockage of sodium conductance
increase in lobster giant axons
J.gen. Physiol. 49: 965-974

- NEFF, N.H. and FUENTES, J.A./1976/: The use of selective monoamine oxidase inhibitor drugs for evaluating pharmacological and physiological mechanisms in Monoamine oxidase and its inhibition
CIBA Foundation Symposium 39: 163-181
- NISHI, S. and NORTH, R.A./1973/: Intracellular recording from the myenteric plexus of the guinea-pig ileum
J. Physiol. 231: 471-491
- NOBLE, E.P., WURTMAN, J.R. and AXELROD, J./1967/: A simple and rapid method for injecting H^3 -norepinephrine into the lateral ventricle of the rat brain
Life Sci. 6: 281-291
- NORBERG, K.A./1964/: Adrenergic innervation of the intestinal wall studied by fluorescence microscopy
Int. J. Neuropharmac. 3: 379-382
- NORBERG, K.A. and SJÖQVIST, F./1966/: New possibilities for adrenergic modulation of ganglionic transmission
Pharmac. Rev. 18: 743-751
- OKAMOTO, K. and QUASTEL, J.H./1970/: Tetrodotoxin-sensitive uptake of ions and water by slices of rat brain in vitro
Biochem. J. 120: 37-47
- O'NEILL, J.J. and SAKAMOTO, T./1970/: Enzymatic fluorometric determination of acetylcholine in biological extracts
J. of Neurochem. 17: 1451-1960
- OTSUKA, M., ENDO, M. and NONOMURA, Y./1962/: Presynaptic nature of neuromuscular depression
Jap. J. Physiol. 12: 573-578

- PASCOE, J.E./1956/: The effects of acetylcholine and other drugs on the isolated superior cervical ganglion
J.Physiol. /London/ 132:242-255
- PATON, W.D.M. and VIZI, E.S. /1969/: The inhibitory action of noradrenaline and adrenaline on acetylcholine output by guinea-pig longitudinal muscle strip
Br.J.Pharmac. 35:10-28
- PATON, W.D.M. and VANE, J.R./1963/: An analysis of the responses of the isolated stomach to electrical stimulation and to drugs
J.Physiol. 165:10-46
- PATON, W.D.M., VIZI, E.S. and ZAR, M.A./1971/: The mechanism of acetylcholine release from parasympathetic nerves
J.Physiol. /Lond./ 215: 819-848
- PÁRDUCZ, A. and FEHÉR, O./1970/: Fine structural alteration of presynaptic endings in the superior cervical ganglion of the cat after exhausting preganglionic stimulation
Experientia 26:629-630
- PÁRDUCZ, A., FEHÉR, O. and JOÓ, F./1971/: Effects of stimulation and hemicholinium /HC-3/ on the fine structure of nerve endings in the superior cervical ganglion of the cat
Brain Res. 34: 61-72
- PÁRDUCZ, A., JOÓ, F. and FEHÉR, O./1974/: The role of choline in the superior cerebral ganglion of cat
J.of Neural.Transmission, Suppl. XI. 299-314
- PERRY, W.L.M./1953/: Acetylcholine release in cat's superior cervical ganglion
J.Physiol. 119:439-454

- PETRI, G., SZENOHRADSKY, J. and PORSZASZ-GIBISZER, K.
/1971/: The application of major
tranquilizers in intestinal paralysis of
different origin V. Conf. Hung. Por Therapie
et investigation in pharmacologie, Budapest,
Academic Publishing House, pp. 155-158
- PETRI, G., SZENOHRADSKY, J. and PORSZASZ-GIBISZER, K.
/1971/: Sympatholytic treatment of
"paralytic" ileus
Surgery 70: 359-367
- PHILLIS, J.W. and KOSTOPOULUS, G.K./1976/: Adenosine as
a putative transmitter in the cerebral cortex.
Studies with potentiators and antagonists
Life Sciences 17: 1085-1094
- POTTER, L.T./1967/: Role of intraneuronal vesicles in
the synthesis, storage and release of
noradrenaline
Circulation Res. 20: 13-24 suppl. III.
- De POTTER, W.P., SCHAEPPDRYVER, A.F. de, MOERMAN, E.J. et al.
/1969/: Evidence for the release of vesicle-
-proteins together with noradrenaline upon
stimulation of the nerve
J. Physiol./London/ 204: 102 p.
- De POTTER, W.P., CHUBB, I.W. and DE SCHAEPPDRYVER, A.F./1972/:
Pharmacological aspects of peripheral
noradrenergic transmission
Reprinted from Archives internationales de
Pharmacodynamie et de Therapie Supplementum
to volume 196
- POULSEN, I.H./1974/: Liberation of acetylcholine by
ouabain in the cat submandibular gland
Pflügers, Arch. 350: 381-386

- PULL, I. and McILWAIN, H./1972/: Metabolism of ^{14}C /
and derivatives by cerebral tissues
superfused and electrically stimulated
Biochem.J. 126:965-973
- RAHAMIMOFF, E./1970/: Role of calcium ions in
neuromuscular transmission
In Calcium and Cellular Function, ed. A.W.
Cuthbert
London, Basingstoke: McMillan, pp. 132-147
- RAHAMIMOFF, R./1970/: Role of calcium ions in
neuromuscular transmission
In Calcium and Cellular Function, ed. A.W.
Cuthbert, pp. 132-147 London, Basingstoke:
McMillan
- RANG, H.P. and RITCHIE, J.M./1968a/: On the electrogenic
sodium pump in mammalian non-myelinated
nerve fibres and its activation by various
external cations
J.Physiol. 196: 183-221
- RANG, H.P. and RITCHIE, J.M./1968b/: The ionic content of
mammalian nonmyelinated nerve fibres and its
alteration as a result of electrical activity
J.Physiol. 196: 223-236
- RANG, H.P. and RITCHIE, J.M./1968c/: The dependence on
external cations of the oxygen consumption of
mammalian non-myelinated fibres at rest and
during activity
J.Physiol. 196:163-182
- REID, W.D., HANBRICH, D.R. and KRISHNA, G./1971/: Enzymic
radiassay for acetylcholine and choline in
brain
Anal.Biochem. 42: 390-397

- REUTER, H. and SEITZ, N./1968/: The dependence of calcium efflux from cardiac muscle on temperature and external ion composition
J. Physiol. /Lond./ 195:451
- REUTER, H./1973/: Divalent ions as charge carriers in excitable membranes
Prog. Biophys. Molec. Biol. 26:1-43
- RITCHIE, J.M. and STRAUB, R.W./1957/: The hyperpolarization which follows activity of mammalian non-medullated fibres
J. Physiol. /Lond./ 136:80-97
- De ROBERTIS, E. and BENNETT, S.H./1954/: Submicroscopic vesicular component in the synapse
Fed. Proc. 13: 35
- De ROBERTIS, E. and VAZ FERREIRA, A./1957/: Submicroscopic changes of nerve endings in the adrenal medulla after stimulation of the splanchnic nerve
J. Biochem. Biophys. Cytol. 3: 611-614
- De ROBERTIS, E./1972/: In Brain and Human behavior
ed. by A.G. Karczmar and I.C. Eccles
Springer-Verlag pp. 22-37
- ROBINSON, J.D./1973/: Cation sites of $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$: Mechanisms for Na^+ induced changes in K^+ affinity of the phosphatase activity
Biochim. Biophys. Acta 321:662-670
- ROCHETTE, L. and BRALET, I./1975/: Effect of the norepinephrine receptor stimulating agent "clonidine" on the turnover of 5-hydroxytryptamine in some areas of the rat brain
J. of Neural Transmission 37:259-267

- RUBIN, B., LONGEL, S.L., DRUNGIS, A.M. et al./1969/:
Cholecystokinin-like activities in guinea
pigs and in dogs of the C-terminal
octapeptide /SQ 19,844/ of cholecystokinin
J.Pharm.Sci. 58:955-959
- RUBIN, R.P./1970/: The role of calcium in the release
of neurotransmitter substances and hormones
Pharmac.Rev. 22: 389-428
- SHARMAN, D.F./1976/: Can the intra- and extrahomoneuronal
metabolism of catecholamines be distinguished
in the mammalian central nervous system ?
in Monoamine oxidase and its inhibition
CIBA Foundation Symposium 39: 203-231
- SHERRINGTON, C.S./1906/: The integrative action of the
nervous system
New Haven and London: Yale University Press
- SILVA, D.G., ROSS, G. and OSBORNE, L.M./1971/: Adrenergic
innervation of the ileum of the cat.
Am.J.Physiol. 220:347-352
- SJODIN, R.A. and BEAUGE, L.A./1967/: The ion selectivity
and concentration dependence of cation
coupled active sodium transport in squid giant
axon
Eur.Mol.Biol. 1: 105-115
- SKOU, J.C./1957/: The influence of some cations on an
adenosine triphosphatase from peripheral nerves
Biochim.Biophys. Acta 23: 394-400
- SKOU, J.C./1960/: Further investigations on a Mg^{++} + Na^{+}
activated adenosine triphosphatase possibly
related to the active linthed transport of Na^{+}
and K^{+} across the nerve membrane
Biochim.Biophys. Acta 42:6-23

- SKOU, J.C./1965/: Enzymatic basis for active transport of Na^+ and K^+ across cell membrane
 Physiol. Rev. 45:596-617
- SKOU, J.C./1975/: The Na^+ - K^+ -activated anzyme system and its relationship to transport of sodium and potassium
 Quarterly Rev. of Biophysics J. 3: 401-434
- SMITH, A.D. and WINKLER, H./1972/: in Catecholamines ed by Blaschko és E. Muscholl, Springer-Verlag, Berlin pp. 538-617
- SOMOGYI, G.T. and SZERB, J./1973/: Depression of acetylcholine release from cerebral cortical slices by cholinesterase inhibition and by oxotremorine
 Nature, /New Biol./241:121-122
- SOMOGYI, G.T. and VIZI, E.S./1974/: The effect of tremicholinium -3 on acetylcholine release from longitudinal muscle of guinea pig ileum
 Arch. Pharmac. 284:R 75
- SOMOGYI, J./1973/: Transzport-adenozintrifoszfátáz modellek
 MTA Biol.Oszt.Közl. 16:423-441
- SOMOGYI, J. and VINCZE, I./1962/: Mitochondrial and extramitochondrial adenosine triphosphatase in brain tissue.II. Some properties of the extramitochondrial adenosine triphosphatase
 Acta physiol. Hung. 21:29-41
- SOMOGYI, J./1964a/: Über die Binding der Ca-Ionen an das Na^+ - und K^+ aktivierbare Adenosinphosphatase-System des Gehirns
 Experientia 20:28-29

- SOMOGYI, J./1964b/: Über die Wirkung der Ca-Ionen auf
die durch Na⁺ und K⁺ aktivierbare
Adenosintriphosphatase des Hirngewebes
Zscht.f. Physiologische Chemie 336:264-270
- SOMOGYI, J./1968/: Az aktiv iontranszport enzimatis
mechanizmusa /transzport adenozin foszfátáz/
MTA Biol. Oszt. Közl. 11:240-279
- STAHL, W.L. and SWANSSON, P.D./1969/: Uptake of calcium
by subcellular fractions isolated from
ouabain-treated cerebral tissues.
J. Neurochem. 16: 1553-1563
- STAHL, W.L. and SWANSON, P.D./1972/: Calcium movements
in brain slices in low sodium or calcium media
J. f Neurochem. 19:2395-2407
- STARKE, K./1971/: Influence of α -receptor stimulants on
noradrenaline release
Natuwissenschaften 58:420
- STARKE, K./1972/: Alpha sympathomimetic inhibition of
adrenergic and cholinergic transmission in the
rabbit heart
Arch. Pharmac. 274:18-45
- STJARNE, L./1973/: Michaelis-Menten kinetics of calcium
dependence of sympathetic neurotransmitter
secretion in guinea-pig vas deferens: comparison
between effects of Phentolamine and of
tetraethylammonium
Acta Physiol. Scand. 89: 142-144
- STONE, W.E./1955/: Acetylcholine in the brain. I. "Free",
"bound" and total acetylcholine
Arch. of Biochem. and Biophys. 59:181-192
- STRAUB, F.B./1952/: A vörösvértetek anyagcsereje és K-ion
permeabilitása
MTA Orv. Tud. Oszt. Közl. 3: 31-45

- STRAUB, F.B./1953/: Über die akkumulation der kaliumionen durch menschliche blutkörperchen
Acta Physiol. Acad. Sci.Hung. 4: 235-240
- STRAUB, R.W./1961/: On the mechanism of post tetanic hyperpolarization in myelinated nerve fibres from the frog
J.Physiol./Lond./ 159:19-20
- SU, C., BEVAN, I. and BURNSTOCK, G./1971/: ^3H / Adenosine: release during stimulation of enteric nerves
Science 173: 337-339
- SUN, A.Y. and SAMORAJSHI, T./1975/: The effects of age and alcohol on $\text{Na}^+ - \text{K}^+ / \text{ATPase}$ activity of whole homogenate and synaptosomes prepared from mouse and human brain
J. of Neurochem. 24: 161-164
- SWANSON, P.D./1968/: Effects of ouabain on acid-soluble phosphate and electrolytes of isolated cerebral tissue in presence or absence of calcium
J. Neurochem. 15: 57-67
- SCHAEFER, A., UNYI, G. and PFEIFER, A.K./1972/: The effects of a soluble factor and of catecholamine on the activity of adenosine triphosphatase in subcellular fractions of rat brain
Biochem.Pharmac. 21:2289-2294
- SCHATZMANN, H.J./1953/: Herzglycoside als Hemmstoffe für den aktiven Kalium und Natrium transport durch die Erythrocytenmembran.
Helv.Biophys.Acta 11: 346-354
- SCHATZMANN, H.J. and VINCZENZI, F.F./1969/: Calcium movements across the membrane of human red cells and their possible relations to cation transport
Biochem.Biophys.Acta 241: 379

- SCHMIDT, D.E., SZILÁGYI, P.I.A., ALKON, D.L. and GREEN, J.P./1970/: A method for measuring nanogram quantities of acetylcholine by pyrolysis-gas chromatography: the demonstration of acetylcholine in effluents from the rat phrenic nerve-diaphragm preparation
J.of Pharm.Exp.Ther. 174:337-345
- SCHMIEDEBERG, O., and KOPPE, R./1869/: Das Muscarin. Das giftige Alkaloid des Fliegenpilzes /Agaricus Muscarius L./
Verlag von F.C.W. Vogel, Leipzig
- SZERB, J.C. and SOMOGYI, G.T./1973/: Depression of acetylcholine release from cerebral cortical slice by cholinesterase inhibition and by oxotremorine
Nature, New Biology, 241: 121
- TAKAGAKI, G./1968/: Control of aerobic glycolysis and pyruvate kinase activity in cerebral cortex slices
J.Neurochem. 15: 903-916
- TAYLOR, G.S., PATON, D.M. and DANIEL, E.E./1970/: Characteristics of electrogenic sodium pumping in rat myometrium
J.gen. Physiol. 56: 360-375
- THOENEN, H. and TRANZER, J.P./1968/: Chemical sympathectomy by selective destruction of adrenergic nerve endings with 6-hydroxydopamine
Arch. exp.Path.Pharmakol. 261:271-288
- THOMAS, R.C./1969/: Membrane current and intracellular sodium changes in a snail neuron during extrusion of injected sodium
J.Physiol./London/ 201:495-514

- THOMAS, R.C./1972/: Intracellular sodium activity and the sodium pump in snail neurones
J.Physiol./Lond./ 220: 55-71
- THOMAS, R.C./1972/: Electrogenic sodium pump in nerve and muscle cells
Physiol.Rev. 52: 563-594
- TOMITA, T./1966/: Membrane capacity and resistance of mammalian smooth muscle
J.theor. Biol. 12: 216-229
- TOMITA, T. and YAMAMOTO, T./1971/: Effects of removing the external potassium on the smooth muscle of guinea-pig coli
J.Physiol. 212: 851-868
- TOMITA, T. and WATANABE, H./1973/: A comparison of the effects of adenosine triphosphate with noradrenaline and with the inhibitory potential of the guinea-pig taenia coli
J.Physiol. 231: 167-177
- TOULOUKIAN, R.J., AGHAJANIAN, G. and ROTH, R.H./1973/: Adrenergic hyperactivity of the aganglionic colon
J.Pediatr.Surg. 8: 191-196
- TRABUCCHI, M./1975/: In vivo inhibition of striatal acetylcholine turnover by L-Dopa
Brain Research 85: 130-134
- USSING, H.H./1949/: Transport of ions accross cellular membranes
Physiol.Rev. 29: 127-155
- VAN BREEMEN, C., FARINAS, B.R., CASTELS, R., GERBA, P., WUYTACK, F. and DETH, R./1973/: Factors controlling cytoplasmic Ca^{2+} concentration
Phil.Trans.R.Soc./Lond. B. 265: 57-71

- VAN HOUTTE, P.M./1976/: Inhibition by acetylcholine
of adrenergic neurotransmission in vascular
smooth muscle
in Physiology of Smooth Muscle
ed. by E. Bülbring and M.F. Shuba
Raven Press, New York
- VAN ORDEN, L.S., BENSCH, K.G. and GIARMAN, N.J./1965/:
Histochemical and functional relationships of
catecholamines in adrenergic nerve endings
J.Pharmac. 155: 428-439
- VIZI, E.S./1968/: The inhibitory action of noradrenaline
and adrenaline on release of acetylcholine
from guinea-pig ileum longitudinal strips
Br.J.Pharmac.Chemother. 31: 205 /title only/:
Arch.exp.Path.Pharmac. 259: 199-200
- VIZI, E.S. and KNOLL, J./1971/: The effects of sympathetic
nerve stimulation and guanethidine on
parasympathetic neuroeffector transmission;
the inhibition of acetylcholine release
J.Pharm.Pharmac. 23: 918-925
- VIZI, E.S./1972/: Stimulation by inhibition of $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{Mg}^{2+}$ /-
-activated ATP-ase, of acetylcholine release
in cortical slices from rat brain
J.Physiol./Lond./ 226: 95-117
- VIZI, E.S., ILLES, P., RÓNAI, A. and KNOLL, J./1972/: The
effect of lithium on acetylcholine release
and synthesis
Neuropharmacology, 11: 521-530
- VIZI, E.S./1973/: Acetylcholine release from guinea-pig
ileum by parasympathetic ganglion stimulants
and gastrin-like polypeptides
Br.J.Pharmac. 47: 765-777

- VIZI, E.S., TÖRÖK, T. and KNOLL, J./1973/: Prostaglandin E_1 és E_2 hatásmódjának vizsgálata "sucrose - gap" technika segítségével taenia - coli preparátumon.
Orvostudomány 24: 99-110
- VIZI, E.S./1973/: Does stimulation of Na^+ - K^+ - Mg^{2+} - activated ATP-ase inhibit acetylcholine release from nerve terminals?
Br.J.Pharmacol. 48: 346-347
- VIZI, E.S., SOMOGYI, G.T., HADHÁZY, P. and KNOLL, J./1973/: Effect of duration and frequency of stimulation on the presynaptic inhibition by a α' -adrenoceptor stimulation of the adrenergic transmission.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 280: 79-91
- VIZI, E.S./1974a/: Lithium and acetylcholine metabolism in "Lithium Research and Therapy" ed. by N. Johnson, Academic Press
- VIZI, E.S./1974b/: Possible connection between the release of acetylcholine and the activity of Na^+ - K^+ - activated ATP-ase. in: Neurobiological basis of memory formation.
ed. H. Matthies, VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin pp. 96-116
- VIZI, E.S./1974c/ Interaction between Adrenergic and Cholinergic Systems: Presynaptic Inhibitory Effect of Noradrenaline on Acetylcholine Release.
J.of Neural Transmission, Suppl. XI. 61-78.
- VIZI, E.S./1975a/: The role of Na^+ - K^+ - activated ATP-ase in transmitter release: acetylcholine release from basal ganglia and its inhibition by dopamine and noradrenaline, in: Subcortical mechanism and sensorimotor activities
ed. by T.L. Frigyesi, Hans Huber publ. Bern pp. 63-89

- VIZI, E.S./1975b/: Release mechanisms of acetylcholine and the role of $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -activated ATP-ase
In: "Cholinergic Mechanisms", ed. by P.G. Waser,
Raven Press, 199-211. New York
- VIZI, E.S., FÖLDES, F.F. and THEUNISSEN/1975/: The effects of protoveratrine and germines on the release of acetylcholine from the Auerbach plexus of the guinea-pig ileum
J. Neural Transmission 37: 43-60
- VIZI, E.S./1976/: The role of α -adrenoreceptors situated in Auerbach's plexus in the inhibition of gastrointestinal motility
in Physiology of Smooth Muscle, edited by E. Bülbring and M.F. Shuba.
Raven Press, New York 1976.
- VIZI, E.S. and KNOLL, J./1976/: The inhibitory effect of adenosine and related nucleotides on the release of acetylcholine
Neuroscience 2:
- VIZI, E.S./in press/: Termination of transmitter release by stimulation of $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ - activated ATPase: role of the sodium pump in triggering action
J. Physiol./London/ /accepted for publication/
- VOGT, M./1969/: Release from brain tissue of compounds with possible transmitter function: interaction of drugs with these substances
Br. J. Pharmacol. 37: 325-337
- VON BAEYER, A./1867/: Über das Neurin
Ann. d. Chem. u. Pharmacie, 142: 322-326

- VULFIUS, E.A. and ZEIMAL, E.V./1967/: The effect of acetylcholine and cholinomimetics on the giant neurons of the mollusc *Limnaea stagnalis*
Evol. Neurophysiol. Neurochem. Suppl. to J. Evol. Biochem. Physiol. Nauka, Leningrád 92-100
- WEBER, A. /1867/: Ueber die Wirkung des Pilocarpium muriaticum
Centralbl. f. d. Med. Wissensch. 44: 769-772
- WEBSTER, L.T./1966/: Studies of the Acetyl Coenzyme A Synthetase Reaction
J. Biol. Chem. 561: 5504-5510
- WHITTAM, R./1962/: The asymmetrical stimulation of membrane adenosinetriphosphatase in relation to active cation transport
Biochem. J. 84: 110-118
- WHITTAKER, V.P. /1972/: The use of synaptosomes in the study of synaptic and neural membrane function in: Structure and function of synapses
ed. by Pappas, G.D. and Purpura, D.P.
Raven Press, New York, pp. 87-100
- WHITTAKER, V.P., DOWDALL, M.J. and BOYNE, A.F./1972/: The storage and release of acetylcholine by cholinergic nerve terminals: recent results with non-mammalian preparations
Biochem. Soc. Symp. 36: 49-68
- WRIGHT, P.G. and SHEPHERD, J.J./1965/: Response to drugs of isolated human colonic muscle from a case of Hirschsprung's disease
Lancet, 2: 1161-1164

A kísérletekben használt vegyületek

Név	Gyártó cég	Molekula súly
Acetylcholin J	BDH	273,1
Atropin sulfat	Biogal	694,8
Caerulein	F.I. 6934; Farmitala	1321,0
Cholecystokinin- -pancreozymin /CCK/	Karolinsky Inst.	3919,0
Cholecystokinin- -octapeptide	The Sqibb Inst.	1143,3
Clonidin /Catepresan/	Boehringer, Ingelheim	266,5
1,1-Dimethyl-4-phenyl- piperazinium /DMPP/	Fluka	318,2
Hexamethonium Cl	Fluka	273,0
Human Gastrin-I.	The Robinson Lab. Liverpool	2177,0
LB-46 /pindolol/	Sandoz	248,2
Naloxon HCl	Endo Lab.	364,0
Nicotin bitartarát	BDH	498,4
1-Noradrenalin bi- tartarát	Koch-Light; Fluka	337,28
Pentagastrin	ICI	767,9
Phentolamine methan- sulphonat	CIBA	377,5
Physostigmin sulfat	Calbiochem	648,7
Physalaemin	Farmitalia	1265,49
Reserpin	K.Gy.	680,7
Tetrodotoxin	Sankyo	422,0
Ouabain	/Fluka/ Calbiochem U.S.A.	728,8
6-OH-dopamine /88/32/	Axel Kistner	205,5
Dopamin HCl	Reanal	189,5
L-Adrenalin HCl	Fluka	219,7
L-Adrenalin hidro- géntart.	Fluka	333,3
Gastrin-II-hexapeptid	Farmitalia	1076,1
^o p-Clorophenylalanin /p-CPA/	BDH	199,64
α -metil-p-tyrozin / α -MT/	Axel Kistner	195,19
Adenozin	Reanal	294,28
Adenozin triphosphat /ATP/	Reanal	623,23

NÉV	Gyártó cég	Molekula súly
Theophylin	Kőbányai Gyógyszerárugyár	180,17
Adenosin diphosphat /ADP-Na/	Reanal	427,22
Chlorpromazin /Hibernal/	EGYT	110,54
N-aethylmaleimid	Reanal	
p-chloromercuribenzoát /PCMB/	Fluka	357,18
Inderal /Propranolol/	ICI	
Leptazol /Tetracor/	PH Hg-VI.	138,17
p-nitrophynylphosphat /p-NPP/	BHD England	263,06

K Ö S Z Ö N E T N Y I L V Á N I T Á S

Köszönetemet és hálámat fejezem ki dr. KNOLL JÓZSEF akadémikusnak mindazokért, amelyek lehetővé tették a disszertáció megszületését és elkészítését.

Továbbá köszönetemet fejezem mindazoknak, akik tudományos munkám során rövidebb vagy hosszabb ideig velem együttműködve ezen a témán dolgoztak, így hálás vagyok prof. G. Bertaccini /Parma/, dr. P. Dawes /Oxford/, prof. dr. F. F. Foldes /New York/, dr. Hadházy Pál /Budapest/, dr. Illés Péter /Budapest/, dr. Magyar Kálmán /Budapest/, dr. P. Mantovani /Firenze/, prof. W. D. M. Paton /Oxford/, dr. Rónay András /Budapest/, dr. Somogyi György /Budapest/, dr. Török Tamás /Budapest/, dr. Zséli János /Budapest/ kollégáknak.

Simon Máriának hálás vagyok odaadó, lelkiismeretes munkájáért, hogy hosszú éveken keresztül segítségemre volt a kísérletek technikai kivitelezésében és a disszertáció összeállításában. Megköszönöm dr. Ohegyi Gézánnának az irodalmazásban nyújtott segítséget. Külön köszönöm dr. Török Tamásnak, hogy a disszertáció technikai kivitelezésében folyamatosan a segítségemre volt.

Utoljára emlitem meg feleségemet, dr. Ádám Verát, aki a legnehezebb időszakban is mellettem volt és jelentős részt vállalt biztatásával és segítségével a disszertáció elkészítésében.